

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1934-1935

N° 10

Recherches sur le dosage volumétrique des Alcaloïdes à l'état d'Iodomercurates et par Azotométrie

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris (PHARMACIE)

présentée et soutenue le février 1935

PAR

Fernand GALLAIS

Licencié ès sciences physiques
Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine

JURY { MM. A. GORIS, *Président.*
M. SOMMELET, *Professeur.*
J. REGNIER, *Agrégé.*

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1934-1935

N° 10

Recherches sur le dosage volumétrique des Alcaloïdes à l'état d'Iodomercures et par Azotométrie

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris (PHARMACIE)

présentée et soutenue le février 1935

PAR

Fernand GALLAIS

Licencié ès sciences physiques
Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine

JURY { MM. A. GORIS, *Président.*
M. SOMMELET, *Professeur.*
J. REGNIER, *Agrégé.*

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. GUÉRIN, *Doyen*, O. ✱, ☉ I.
P. LEBEAU, *Assesseur*, O. ✱, ☉ I.
P. DESPORT, *Secrétaire*, ✱, ☉ I.

PROFESSEURS

MM. GUÉRIN, O. ✱, ☉ I.	Botanique générale.
PERROT, O. ✱, ☉ I.	Histoire naturelle des Médi- caments.
COUTIÈRE, O. ✱, ☉ I.	Zoologie.
LEBEAU, O. ✱, ☉ I.	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, ✱, ☉ I.	Chimie analytique.
GORIS, O. ✱, ☉ I.	Pharmacie galénique.
TASSILLY, O. ✱, ☉ I.	Physique.
DAMIENS, ✱, ☉ I.	Chimie minérale.
HERISSEY, O. ✱, ☉ I.	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ☉ I.	Chimie organique.
LUTZ, ✱, ☉ I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ✱, ☉ I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I.	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. ✱, ☉ I.

Professeurs honoraires : MM. BÉHAL, G. O. ✱, ☉ I, et DELÉPINE, O. ✱, ☉ I,
membres de l'Institut, et GUERBET, ✱, ☉ I.

CHARGÉS DE COURS

MM. MARC HONNORAT, ✱, ☉ I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I.	Pharmacodynamie.
DELABY, ✱, ☉ I.	Hydrologie et Hygiène.
PICON, ☉ I.	Chimie minérale.
BACH, ☉ I.	Microbiologie.
FLEURY, ☉ I.	Chimie organique.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, ✱, ☉ A.	MM. MASCRÉ, ☉ I.	MM. BEDEL, ☉ I.
PICON, ☉ I.	FLEURY, ☉ I.	RÉGNIER, ☉ I.
	BACH, ☉ I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, ☉ I., agrégé, chargé des T. P. de 1 ^{re} année	Chimie générale.
FLEURY, ☉ I. et RÉGNIER, ☉ I. : agrégés, chargés des travaux de	Chimie analytique.
SOUÈGES, ☉ I.	Micrographie.
LEROUX, ☉ I.	Physique.
DEVAL, ✱, ☉ I.	Microbiologie.
DELABY, ✱, ☉ I., PICON, ☉ I. et MASCRÉ, ☉ I. : agrégés, chargés des Travaux généraux de 4 ^e année,	

Bibliothécaire en Chef : M. BERNARD, ☉ I.



A M. LE PROFESSEUR CHARLES ACHARD

Membre de l'Institut
Secrétaire général de l'Académie de Médecine

En témoignage de mon très respectueux attachement.

A M. LE PROFESSEUR ALBERT GORIS

Professeur à la Faculté de Pharmacie
Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux.

*Avec l'expression de ma reconnaissance et de
mon profond respect.*

A M. LE PROFESSEUR MARCEL SOMMELET

Professeur à la Faculté de Pharmacie
Pharmacien en chef de l'Hôpital Cochin

Hommage de ma respectueuse gratitude.

Recherches sur le dosage volumétrique des Alcaloïdes à l'état d'Iodomercures et par Azotométrie

INTRODUCTION

Les dosages chimiques ont longtemps constitué le seul procédé utilisable pour évaluer la teneur alcaloïdique d'une solution ou d'une préparation galénique quelconque. Ils sont complétés aujourd'hui de façon très précieuse par les dosages biologiques. Mais, outre que ceux-ci ont des applications encore assez limitées dans ce domaine (ergot, myotiques et mydriatiques, anesthésiques locaux, narcotine, éphédrine), ce sont des procédés qui nécessitent un matériel d'expérimentation particulier, et sont utilisables seulement par des spécialistes. Il semble donc qu'il faille les réserver aux cas pour lesquels ils offrent une supériorité incontestable, notamment, l'évaluation de l'activité thérapeutique des produits de composition complexe obtenus à partir de drogues héroïques.

La possession d'une méthode de titrage chimique des alcaloïdes rapide et suffisamment exacte offre encore, par conséquent, un intérêt considérable qu'il n'est pas nécessaire de faire ressortir davantage.

Les méthodes pondérales qui ont été proposées justifient souvent mal la longueur de leur exécution par la précision de leurs résultats. Si l'on en fait abstraction, et si l'on néglige les procédés physiques qui ont pu être appliqués dans plusieurs cas particuliers (colorimétrie, polarimétrie,

etc...), on se trouve surtout en présence de deux grandes classes de méthodes volumétriques (1).

Les unes font appel au caractère basique des alcaloïdes, les autres mettent à profit l'insolubilité des iodomercures d'alcaloïdes.

Les méthodes acidimétriques ont un double inconvénient : elles ne sont pas spécifiques, et elles doivent être modifiées dans chaque cas particulier, pour tenir compte des propriétés de l'alcaloïde mis en jeu.

Les méthodes qui utilisent les iodomercures d'alcaloïdes ont l'avantage d'être plus spécifiques et de pouvoir fournir en principe une technique générale. Si elles ont été longtemps entachées d'un empirisme qui ne permettait pas de leur accorder grand crédit, il n'en est plus de même depuis qu'un travail récent (L. Maricq, 1929) a fait entrer la précipitation des iodomercures d'alcaloïdes dans le cadre d'une équation rigoureuse.

La question qui reste à résoudre est celle du titrage de l'anion iodomercure. Une solution potentiométrique en a été donnée ; nous avons cherché à y répondre par une solution purement volumétrique qui, par son association avec la précipitation quantitative des alcaloïdes fournisse une méthode suffisamment simple, précise et générale pour le dosage de ces substances.

D'autre part, cette recherche, au cours de laquelle nous avons souvent désiré contrôler le titre de solutions alcaloïdiques témoins de faible concentration, nous a amené à constater qu'il n'existe pas de méthode absolument sûre pour cet usage.

Nous avons songé à utiliser dans ce but le dosage de

1. On trouvera l'indication des différentes méthodes qui ont été proposées jusqu'à ce jour dans une revue très récente de F. GIRAULT : (« Les dosages d'alcaloïdes dans les préparations pharmaceutiques. *Journ. pharm. et chim.* [8] 1934, 19, 499 et 536).

l'azote par micro-Kjeldahl. Les perfectionnements apportés depuis plusieurs années à cette méthode, lui ont donné un haut degré de précision, et ont grandement élargi son champ d'application. Nous avons tenté de les mettre à profit pour établir une technique générale rigoureuse pour le microdosage azotométrique des alcaloïdes.

Nos recherches comprennent donc 2 parties que nous exposerons dans l'ordre suivant :

Historique des méthodes de dosage volumétrique des alcaloïdes.

PREMIÈRE PARTIE : *Etude des dosages d'alcaloïdes à l'état d'iodomercurates.*

- a) Recherches sur le titrage de l'anion iodomercurique ;
- b) Application au dosage des alcaloïdes.

DEUXIÈME PARTIE : *Etude du microdosage azotométrique des alcaloïdes.*

* * *

C'est pour moi une grande joie de pouvoir exprimer ici ma reconnaissance aux maîtres éminents qui m'ont permis de m'initier à la recherche scientifique.

M. le Professeur A. GORIS m'a accueilli dans son laboratoire alors que j'étais encore étudiant. Il n'a cessé de m'encourager avec la plus grande bonté ; je suis heureux de l'assurer, ici, de ma profonde gratitude.

M. le Professeur Ch. ACHARD m'a fait l'honneur de m'associer aux recherches qu'il poursuivait à sa clinique de l'hôpital Cochin ; son merveilleux exemple, et l'intérêt qu'il a bien voulu me montrer, m'ont toujours été un puissant soutien. Qu'il me permette de lui témoigner ici mon respectueux attachement.

A M. le Professeur M. SOMMELET, mon maître dans les

hôpitaux, dont la bienveillance m'a suivi au cours de mes quatre années d'internat, et qui a bien voulu être juge de ce travail, j'exprime ma respectueuse reconnaissance.

Je remercie M. le Professeur J. REGNIER qui m'a si aimablement accueilli dans mes modestes fonctions de moniteur, et qui a accepté de faire partie de ce jury.

Je suis heureux de remercier ici Mlle Jeanne LÉVY, Professeur agrégé à la Faculté de Médecine, de l'appui qu'elle m'a toujours accordé, et de lui dire combien m'est précieuse la sympathie qu'elle veut bien me témoigner.

Je n'aurai garde d'oublier mes amis, M.-M. JANOT, assistant, et R. POTTIER, auprès desquels j'ai toujours trouvé l'aide la plus agissante et la plus efficace.

HISTORIQUE

Le titrage acidimétrique des alcaloïdes.

Le titrage acidimétrique des alcaloïdes et de leurs sels occupe sous diverses formes une place importante dans les principales pharmacopées.

Tantôt on dose directement l'alcaloïde par une liqueur acide titrée, tantôt on le traite par une quantité connue de cette liqueur et on en détermine ensuite l'excès au moyen d'une liqueur alcaline. Quant aux sels d'alcaloïdes on les traite directement par une liqueur alcaline.

Toutes ces opérations offrent l'avantage de mettre généralement en jeu de faibles quantités de substance. Elles n'offrent aucune particularité si ce n'est l'emploi d'indicateurs colorés différents de ceux qui sont utilisés couramment pour l'acidimétrie et l'alcalimétrie, comme l'iodéosine, l'hématoxyline, la cochenille, etc.

Il semble en effet que la nécessité d'utiliser des indicateurs spéciaux se soit imposée empiriquement dès les plus anciens essais tentés dans cette voie. Mais FALLIÈRES [13] paraît être le premier à l'avoir souligné et dans une certaine mesure expliqué. Il note d'une part que « le dosage acidimétrique des alcaloïdes ne présente pas la précision rigoureuse qu'il est possible d'obtenir avec les alcalis minéraux, » et d'autre part, « qu'un même indicateur ne peut pas être utilisé pour tous les alcaloïdes ». Et il propose l'emploi d'un réactif spécial dont la couleur propre évite d'utiliser un indicateur : le sulfate de cupritétramine étalonné par l'acide sul-

furique titré. Cette méthode originale a fait l'objet d'une étude critique en 1917 de la part de KUNZ-KRAUSE et RICHTER [27]. Elle offre surtout un intérêt de curiosité.

L'étude rationnelle de la question du choix des indicateurs a commencé beaucoup plus tardivement lorsqu'elle a été examinée à la lumière des acquisitions physico-chimiques qui permettent une estimation quantitative de la « force des acides et des bases ». Il est évident aujourd'hui que le titrage acidimétrique d'une base alcaloïdique constitue dans chaque cas un problème particulier, qui exige pour sa solution la connaissance de la constante de dissociation de cette base. C'est cette constante qui conditionne le pH correspondant à la neutralité chimique et, partant, le choix de l'indicateur approprié.

Les premiers essais dans la voie du titrage physico-chimique des alcaloïdes sont dus à PINKHOFF [39], qui effectua un certain nombre de déterminations acidimétriques en utilisant les indications de l'électrode à hydrogène. Ce fut le point de départ de travaux importants, en Allemagne, en Amérique et en Angleterre. En suivant par des mesures électrométriques du pH le titrage des différents alcaloïdes par un acide ou de leur sels par une base on a pu vérifier expérimentalement que le pH correspondant à la neutralité saline est une constante individuelle pour chaque alcaloïde. On connaît maintenant ces valeurs critiques du pH pour la plupart d'entre eux, ainsi que la constante de dissociation et il en résulte que l'on peut choisir en connaissance de cause l'indicateur qui leur convient le mieux.

Certains auteurs comme F. MULLER [35] et J. CRANTZ [10] ont eu également recours à l'électrode à hydrogène. Elle offre l'inconvénient de provoquer la réduction de plusieurs alcaloïdes (strychnine, quinine). D'autres tels que H. BAGGESGAARD-RASMUSSEN et Aa. SCHOU [1], WAGENER et W. J. MAC GILL [48] ont utilisé l'électrode à quinhydrone, mais elle n'est pas non plus à l'abri de tout reproche car

elle provoque souvent des précipitations. Quoi qu'il en soit on peut admettre qu'il est possible aujourd'hui de titrer exactement les alcaloïdes par acidimétrie à condition d'avoir à sa disposition une gamme étendue d'indicateurs. A titre d'exemple nous citerons la conclusion du travail de BAGGESGAARD-RASMUSSEN et SCHOU qui ont utilisé des témoins colorés préparés avec des solutions tampons ayant le pH critique déterminé par le titrage électrométrique. La saturation de l'atropine, de la brucine, de la codéine, de la morphine se fait entre pH 4,8 et pH 5 ; celle de la cinchonine jusqu'à pH 5,8. Toutes ces bases peuvent être titrées, pratiquement, en présence de rouge de méthyle. La narcotine peut être titrée à pH 4,5 en présence d'orangé de méthyle et la quinine comme monoacide entre pH 6,2 et pH 6,4 en présence de paranitrophénol.

Notons enfin que KOLTHOFF [25], TREADWELL et JANETT [44] ont préconisé une solution conductométrique de la question.

Titrage des alcaloïdes à l'état d'iodomercurates.

Signalé en 1830 par WINCKLER [49] pour un emploi qualitatif, l'iodomercurate de potassium fut introduit en analyse en 1846 par A. von PLANTA REICHENAU [40]. Mais c'est seulement en 1862 et 1863 qu'il prit l'importance qui lui a toujours été reconnue depuis lors. A cette époque F. MAYER [33] dans une note à la Société américaine de pharmacie (août 1862) suivie d'un article dans le journal de cette société (1863) et VALSER [45] dans une thèse présentée à la Société de Pharmacie de Paris (1862), attirèrent l'attention sur les avantages offerts par ce réactif pour l'essai qualitatif et quantitatif des alcaloïdes. Alors que VALSER employait une solution de biiodure de mercure dans l'iodure de potassium, saturée en mercure, MAYER employait une solution

de bichlorure de mercure dans l'iodure de potassium renfermant un excès d'iodure alcalin. Ces deux formules ont fourni le modèle de tous les réactifs ultérieurs et la méthode de MAYER elle-même, a représenté la méthode-type pendant très longtemps. Cette méthode consiste essentiellement à ajouter le réactif de MAYER à la solution d'alcaloïde à titrer jusqu'à ce qu'il n'y produise plus de trouble, ou jusqu'à ce qu'un essai à la touche indique qu'on en a versé en excès (1). On déduit la quantité d'alcaloïde précipitée, du volume de réactif employé, au moyen d'un coefficient absolument empirique, établi par le titrage d'une solution dont on connaît la concentration. L'approximation obtenue par cette méthode ne peut être très élevée; abstraction faite d'une certaine incertitude sur la fin de la réaction, elle ne réalise pas pour la précipitation des iodomercurates d'alcaloïdes les conditions dont on a reconnu depuis la nécessité. Actuellement on sait que le réactif iodomercurique doit être en large excès à la fin de la précipitation, pour que celle-ci soit complète. On sait aussi que la composition des iodomercurates d'alcaloïdes n'est pas invariable et que suivant les circonstances de leur précipitation, ils peuvent affecter à tout le moins, l'une ou l'autre des quatre formules établies par FRANÇOIS et BLANC [15].

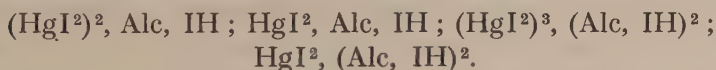
La méthode indirecte proposée en 1926 par IONESCO-MATIU [21] [22] donne déjà de meilleurs résultats. Elle consiste à précipiter l'alcaloïde en présence d'un excès de réactif, à séparer ce précipité et à y doser le mercure selon le procédé de E. VOTOCEK et L. KASPAREK [47]. Elle présente cependant plusieurs inconvénients: le réactif iodomercurique employé, réactif du type Valser, est susceptible de fournir un précipité mercuriel par simple addition d'eau.

1. Une technique analogue a encore fourni récemment à DEBREUILLE [11] le principe d'un essai, le dosage-limite, dont le but diffère d'ailleurs sensiblement de celui que l'on cherche à atteindre par un dosage.

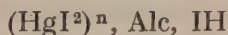
La condition de l'équilibre entre l'anion iodomercurique et ses composants [24] [16]

$$\frac{[\text{HgI}^2] \times [\text{I}^-]^2}{[(\text{HgI}^4)^{--}]} = \text{Cte.}$$

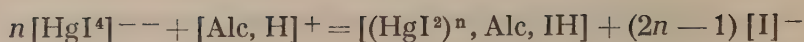
montre en effet que la dilution d'un tel réactif qui ne renferme aucun excès d'iodure alcalin doit conduire à la formation de biiodure de mercure, qui ne peut se maintenir en solution dans un milieu aussi concentré. Il est facile de le vérifier expérimentalement et IONESCO-MATIU, lui-même dans ses tableaux, mentionne souvent cet accident. En outre, on emploie encore ici des coefficients empiriques souvent assez éloignés des coefficients théoriques, que fournissaient les formules de FRANÇOIS. Enfin, la plus petite variation dans les conditions de la précipitation peut conduire à des types d'iodomercurates d'alcaloïdes différents et à de grosses erreurs par le titrage du mercure insolubilisé. Il en est tout autrement avec la méthode de L. MARICQ, dont nous exposerons la genèse avec quelques détails en raison de son intérêt évident [31] [32]. Les quatre types d'iodomercurates d'alcaloïdes obtenus par FRANÇOIS et BLANC sont les suivants :



ils rentrent tous dans une formule unique :



où la seule indétermination porte sur la valeur de n . En sorte que si l'on s'attache à l'acide iodhydrique qui accompagne la molécule alcaloïdique — et non plus au mercure — leur rapport est constamment égal à 1, quel que soit le type de précipité obtenu. En d'autres termes, la formation de l'iodomercurate d'alcaloïde est passible d'une représentation stœchiométrique, telle que, par exemple :



Chaque molécule d'alcaloïde — pour un alcaloïde monobasique, — entraîne avec elle un atome d'iode pris à l'anion iodomercurique et toute méthode permettant d'évaluer cette transformation, permettra, *ipso facto*, d'évaluer la quantité d'alcaloïde précipitée.

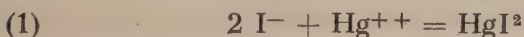
La molécule d'un alcaloïde bibasique, entraîne avec elle deux atomes d'iode. Guidé par cette idée, et possédant une technique potentiométrique appropriée, que nous exposons plus loin avec celles que nous proposons, MARICQ s'est efforcé de réaliser la précipitation quantitative des iodomercurates d'alcaloïdes. Il a d'abord vérifié que ces composés possèdent une solubilité notable dans les iodures alcalins et il a rejeté de ce fait l'emploi des réactifs du type MAYER; puis comme l'emploi d'un réactif du type VALSER laissait subsister un déficit important dans les résultats, il a incriminé l'iodure alcalin libéré par la réaction elle-même, et il a essayé d'y remédier en agitant l'iodomercurate d'alcaloïde avec du biiodure de mercure avant de le séparer par filtration. Les résultats sont devenus aussitôt quantitatifs. Mais, la suite des expériences l'a montré, cette réussite est imputable moins à la présence de l'iodure de mercure qu'à l'agitation dont il fournit le prétexte. Sa présence n'est qu'exceptionnellement indispensable, si bien qu'il suffit le plus souvent d'agiter assez longuement (3 minutes) le précipité d'iodomercurate d'alcaloïde avec l'excès de réactif précipitant, pour lui donner la forme théorique indiquée. Les analyses du précipité obtenu ont d'ailleurs montré à MARICQ qu'il répond 5 fois sur 6 au type $\text{HgI}^2, \text{Alc, IH}$. Mais, comme nous l'avons déjà fait remarquer, cette circonstance devient secondaire puisque l'exactitude du dosage n'en dépend plus. La possibilité de titrer correctement l'excès d'iodomercurate alcalin, reste seule à considérer.

PREMIÈRE PARTIE

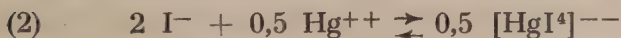
CHAPITRE I

Recherches sur le titrage de l'anion iodomercureux.

KOLTHOFF et VERZYL [26] ont proposé en 1923 l'emploi d'une électrode en mercure pour le dosage potentiométrique de l'ion I^- au moyen de la réaction :



Comme cette réaction ne se réalise qu'en deux étapes :



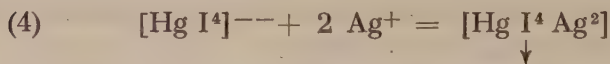
ils admettaient implicitement que le passage de la première à la seconde ne provoque pas de brusque variation dans le potentiel de l'électrode de mercure. Les recherches de MARICQ [30] ont mis en évidence ce fait qui montre que la concentration de l'ion Hg^{++} est sensiblement la même dans une solution saturée de HgI^2 ou dans une solution renfermant l'ion complexe $(HgI^4)^{--}$ en équilibre. Elles lui ont permis de titrer l'ion $(HgI^4)^{--}$ comme l'ion I^- en suivant la réaction (3) avec une électrode en mercure :



Cette méthode était la seule qui existât jusqu'à aujourd'hui pour le titrage volumétrique de cet anion. Nous avons pu en établir deux autres qui ne font intervenir aucun procédé physico-chimique et s'appliquent spécialement l'une au macrodosage, et l'autre au microdosage des iodomercurates.

Méthode argentimétrique.

En traitant une solution d'iodomercurate de potassium dans l'alcool à 20° où l'anion $(\text{Hg I}^4)^{--}$ se trouve isolé [16] par du nitrate d'argent, nous avons obtenu un sel d'argent insoluble parfaitement défini, dont nous avons pu établir le caractère complexe [17] et nous avons montré la possibilité de titrer l'anion iodomercurique, en suivant par des mesures de conductibilité la réaction :



Nous avons naturellement cherché à étendre ce titrage aux solutions aqueuses d'iodomercurates qui renferment toujours des ions I^- à côté de l'ion iodomercurique. Dans ce but, nous avons précipité par le nitrate d'argent des solutions contenant des quantités connues de Hg I^2 et de KI et nous avons dosé l'excès d'argent restant après la précipitation par la méthode de CHARPENTIER-VOLHARD. La quantité d'argent consommée par de telles solutions, doit correspondre à la précipitation simultanée des ions (I^-) et $(\text{Hg I}^4)^{--}$. On peut d'ailleurs écrire la réaction (4) sous une autre forme :



Cette forme d'écriture *qui ne répond nullement à la réalité chimique* offre cependant l'avantage de schématiser l'indépendance, au point de vue analytique, des ions iode qui

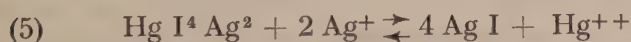
ont concouru à la formation de l'anion complexe. En sorte que, dans des solutions telles que celles que nous avons préparées, on doit s'attendre à retrouver par argentimétrie la totalité des ions iode introduits avec l'iodure de potassium sans que la présence d'iodure de mercure intervienne en rien. C'est bien ce que l'expérience nous a montré. Voici en effet, les résultats obtenus avec des solutions renfermant de 1,1 % à 3,2 % de biiodure de mercure et de 1,5 % à 10 % de KI.

Iode introduit sous forme de KI :

Calculé :	0,0691	0,0781	0,0759	0,0800	0,0783	0,0830
Trouvé :	0,0694	0,0782	0,0758	0,0803	0,0785	0,0832

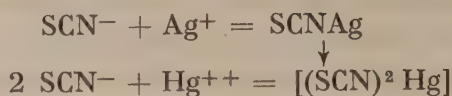
Les résultats sont excellents puisque l'erreur relative oscille entre 0,12 et 0,42 %. Et cependant, il y a tout un groupe de faits qui concourent à indiquer que les choses ne se passent pas aussi simplement que nous l'avons supposé.

1° Il est facile de constater que lorsqu'on ajoute progressivement le nitrate d'argent à la solution d'iodomercurate acidulée par l'acide azotique, le précipité d'iodomercurate d'argent qui se forme d'abord avec sa couleur jaune d'or caractéristique, pâlit rapidement et prend la couleur soufre de l'iodure d'argent. Le nitrate d'argent, comme cela avait déjà été signalé [18], réagit sur l'iodomercurate d'argent primitivement formé et le transforme au moins partiellement en iodure d'argent.



En pesant les précipités obtenus en traitant une solution d'iodomercurate par des doses croissantes de nitrate d'argent, nous avons obtenu des poids variables compris entre celui qui correspond à la formule $\text{Hg I}^4 \text{Ag}^2$ et celui qui correspond à la formule 4Ag I . Il s'agit donc bien d'une réaction d'équilibre dont le terme varie avec les conditions expérimentales.

L'exactitude des résultats obtenus dans le titrage indirect par l'ion $(\text{SCN})^-$ tient à ce que cet anion possède la propriété exceptionnellement favorable de doser indifféremment les ions Ag^{++} ou Hg^{++} [46].



pour deux ions Ag^+ utilisés en excès la réaction (5) libère un ion Hg^{++} équivalent au point de vue du titrage par l'ion $(\text{SCN})^-$ dont la consommation globale ne subit aucune modification.

Pour apporter la preuve expérimentale de ce mécanisme, nous avons réalisé l'expérience suivante :

2 cm³ de réactif de MARICQ (cf. formule page 25) sont traités par 10 cm³ de nitrate d'argent 0,02 N ; l'excès d'argent est alors de 7 cm³ 50 au maximum, de 5 cm³ au minimum. Pour l'éliminer on ajoute un volume d'acide chlorhydrique titré, légèrement plus grand qu'il ne serait théoriquement nécessaire (1 cm³ 55 HCl, N/10). La solution ne doit plus renfermer à ce moment que le mercure libéré dans l'action du nitrate d'argent sur l'iodomercurate d'argent, et celui-ci doit pouvoir être titré par un sulfocyanure alcalin. Pour assurer la spécificité de ce dosage, nous en avons adopté la forme potentiométrique. Suivant les indications de R. MULLER [36] on élimine les ions chlore par le permanganate de potassium ; on décolore au moyen de sulfate ferreux, puis, l'on suit, avec une électrode en platine amalgamé le titrage de la solution nitrique d'ions Hg^{++} par le sulfocyanuré titré. Par ce procédé nous avons mis en évidence une consommation de sulfocyanure 0,02 N voisine de 1 cm³ (0 cm³ 90 et 1 cm³ 05 dans deux expériences correspondant à des conditions un peu différentes pour la précipitation de l'iodomercurate d'argent).

Nos hypothèses sur ce point paraissent donc pleinement

vérifiées. Si d'ailleurs, on emploie pour le titrage de l'anion iodomercurique, non plus la méthode de CHARPENTIER-VOLHARD, mais celle de MOHR, on obtient bien des chiffres d'argent compris entre ceux qui correspondent à l'équation (4) et ceux qui correspondraient à l'équation (5); les résultats varient alors avec la dilution.

5 cm³ d'iodomercurate N/50 par exemple, exigent de 2 cm³ 25 à 2 cm³ 60 de NO³Ag N/10 pour une dilution variant de 20 à 50 cm³ (Théorie pour l'équation (4) 2 cm³ et pour l'équation (5) 4 cm³).

2° D'autre part, lorsque l'on termine le dosage à la façon d'un dosage d'iodure, on constate qu'il diffère sensiblement de ce cas classique. La fin du dosage est marquée par l'apparition brutale et définitive de la teinte rouille du sulfocyanate ferrique; cette teinte est remarquablement stable et reste inaltérée au bout de vingt-quatre heures.

Les ions Ag⁺ ne repassent donc absolument pas en solution. En même temps le précipité se recolore progressivement et atteint, à l'approche du virage une teinte jaune vif. Il y a lieu de penser qu'il se forme de nouveaux complexes, s'apparentant d'ailleurs à des types déjà signalés, soit que l'ion sulfocyanure se substitue totalement ou partiellement à l'ion iode dans l'iodomercurate d'argent [43], soit même que la molécule entière du sulfocyanure d'argent entre dans un ion mercuriel complexe.

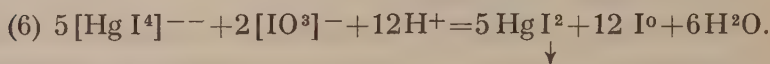
Méthode iodométrique.

La méthode argentimétrique donne une exactitude presque parfaite en liqueur N/10, elle donne encore d'excellents résultats en liqueur N/50 entre les mains d'un expérimentateur exercé. Il est bien certain, cependant, qu'en dépit de la stabilité particulière du virage, elle est d'une exécution plus délicate à cette dilution. Il ne saurait

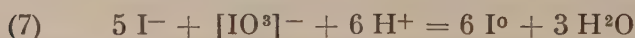
être question de descendre plus bas dans la gamme des liqueurs titrées.

Nous avons établi une seconde méthode, méthode iodométrique cette fois, qui est au contraire une méthode de choix à l'échelle microanalytique et qui serait impraticable à l'échelle macroanalytique.

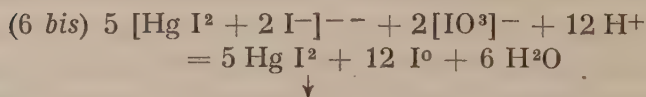
Cette méthode repose essentiellement sur la décomposition de l'anion iodomercurique, par un iodate en milieu acide :



Comme la méthode argentimétrique, elle s'apparente directement à une méthode de dosage de l'ion iode ; ici, la méthode de RICHARD,



on peut d'ailleurs encore schématiser l'indépendance des ions iode dans l'anion iodomercurique selon :



en sorte que, dans les solutions aqueuses où l'anion iodomercurique est en équilibre avec des ions I^- l'iode métalloïdique libéré provient à la fois de ces deux ions.

Deux difficultés se présentaient pour l'utilisation de la réaction (5). D'une part, la présence du biiodure de mercure en suspension dans le milieu où doit s'effectuer le titrage de l'iode, de l'autre la libération d'iode métalloïdique dans un faible volume d'eau, peu approprié à sa dissolution. Pour remédier à la présence du biiodure de mercure, nous avons eu l'idée de passer en milieu alcalin par addition de bicarbonate de soude après la fin de la réaction (5), ce qui nous permettait de ramener le biiodure de mercure à l'état d'iodo-

mercurate de potassium en ajoutant un petit excès d'iode de potassium. On termine alors par un titrage de l'iode à l'arsenic trivalent.

De cette façon, le milieu de dosage redevient limpide et l'on évite aussi les risques d'un titrage par l'hyposulfite qui pourrait éventuellement réagir sur le biiodure de mercure précipité.

Nous avons éprouvé plus de difficulté à éviter qu'une partie de l'iode métalloïdique ne se volatilise au moment de sa libération, dans un milieu où il est presque insoluble. Le procédé qui nous a procuré les meilleurs résultats, consiste à ajouter au milieu 30 % de chloroforme et à introduire l'iodate très lentement, par petites fractions d'une solution diluée.

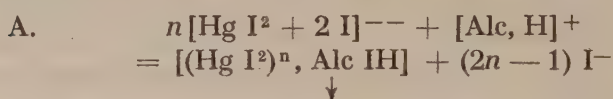
Cette méthode nous a donné d'excellents résultats tant avec des solutions d'iodomercurates pures qu'avec des mélanges d'iodomercurate et d'iodure alcalin. Voici par exemple les chiffres obtenus avec une solution d'iodure de potassium 0,025 N saturée de biiodure de mercure.

VOLUME DE RÉACTIF soumis au titrage	Trouvé	Erreur relative %
1 cc.	1,25	0
2 cc.	2,50	0
3 cc.	3,74	0,2
5 cc.	6,24	0,1
7 cc.	8,73	0,2
10 cc.	12,50	0

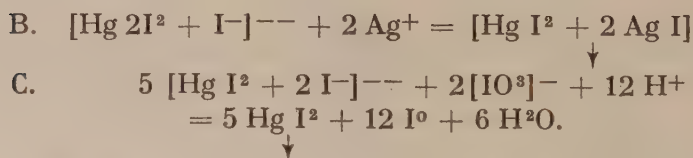
CHAPITRE II

Application au titrage des alcaloïdes à l'état d'iodomercurates.

Il ressort de l'ensemble des considérations précédentes :
1° que l'on peut précipiter les iodomercurates d'alcaloïdes d'après une équation rigoureuse dont la forme schématique est :



2° que l'on peut titrer l'anion iodomercurique tout comme l'ion iode en utilisant l'une ou l'autre des deux équations suivantes :



Il devient alors facile, au moins théoriquement, de doser les alcaloïdes en les précipitant par un réactif iodomercurique titré dont on déterminera l'excès.

L'association de l'équation A à l'équation B ou à l'équation C montre que la précipitation d'une molécule d'un alcaloïde monobasique correspond à une différence d'un atome dans la consommation d'argent ou dans la libération d'iode métalloïdique. On peut donc traduire directement en

alcaloïde les résultats volumétriques obtenus avec le sulfocyanure ou l'anhydride arsénieux titrés. Nous avons effectué des essais avec la méthode argentimétrique et avec la méthode iodométrique. Ces deux méthodes sont aussi exactes l'une que l'autre ; il est certain cependant qu'en microanalyse — nous opérons avec des liqueurs 0,02 N — il est plus facile de saisir la fin d'un dosage iodométrique que l'apparition de la teinte due au sulfocyanure ferrique (1).

En outre, lorsque l'alcaloïde à doser se trouve sous forme de sel halogéné, il devient nécessaire de titrer séparément l'halogène et de faire par conséquent, deux dosages au lieu d'un. Nous donnons donc la préférence à la méthode iodométrique et nous réservons la méthode argentimétrique pour le cas particulier des alcaloïdes à fonction phénol auxquels la méthode iodométrique est inapplicable.

I. — TECHNIQUES

Voici le détail des techniques que nous avons adoptées.

PRÉCIPITATION DES ALCALOÏDES.

Nous nous sommes conformé pour la précipitation des alcaloïdes aux règles formulées par MARICQ que nous résumerons ci-dessous.

« *Réactif.* — On dissout dans environ 100 cm³ d'eau distillée, récemment bouillie, et refroidie, 4,150 d'iodure potassique pur et anhydre et on ajoute un léger excès

1. Il est intéressant de remarquer que F. Mayer avait déjà eu l'idée d'un titrage indirect par le nitrate d'argent. Mais il se plaçait dans des conditions telles que son procédé ne pouvait lui donner de bons résultats.

Après lui, Heikel [20] avait essayé de titrer l'excès de mercure du réactif par cyanoargentimétrie.

soit 6 gr. (théorie 5,68) d'iode mercurique pur. On agite pendant quelques minutes, on dilue à 1 litre dans un matras jaugé et l'on abandonne au repos pendant une nuit. On filtre alors sur papier sec pour séparer l'excès d'iode mercurique. » Ce réactif est tout à fait stable si on le conserve à l'abri de la lumière dans de petits flacons complètement remplis. L'alcaloïde à doser doit être en solution diluée (de l'ordre de 0,2 %) dans l'acide sulfurique 0,01 à 0,05 N ; on prélève très exactement un volume déterminé de cette solution compris entre 5 et 15 cm³ et choisi de façon à mettre en jeu 0,01 à 0,03 d'un alcaloïde monobasique ; on le verse dans un tube à essai ou dans une petite fiole bouchant parfaitement et on lui ajoute 10 cm³ du réactif de MARICQ et quelques centigrammes d'iode mercurique finement pulvérisé. On bouche et l'on agite énergiquement pendant un temps minimum que MARICQ fixe à 3 minutes, mais que nous trouvons plus prudent de fixer à 5 minutes. La solution d'abord uniformément trouble s'éclaircit progressivement tandis que le précipité s'agglomère et parfois se colle au verre. L'agitation devrait être poursuivie en réalité jusqu'à clarification totale. Ce résultat peut être atteint dans la grande majorité des cas. Pour quelques alcaloïdes, la clarification n'est jamais complète et s'il en est ainsi, on ne devra cesser l'agitation que lorsqu'il sera évident que le trouble ne diminue plus. A ce moment, et à ce moment seulement, on ajoutera une pincée de sulfate de baryum précipité pur.

Dans tous les cas, on filtre le mélange sur papier à filtration lente et on prélève une partie aliquote du filtrat pour y doser l'excès de réactif. Il est essentiel également de ne titrer qu'une solution parfaitement limpide. Il est quelquefois nécessaire pour arriver à ce résultat de répéter une ou deux fois la filtration mais on peut toujours l'obtenir.

L'addition de biiodure de mercure au moment de la précipitation, n'est utile que pour un petit nombre d'alca-

loïdes, mais comme elle n'offre aucun inconvénient pour les autres, il est bon de l'adopter, une fois pour toutes.

TITRAGE DE L'EXCÈS DE RÉACTIF.

1° *Par argentimétrie* : 10 cm³ du filtrat sont placés dans un Erlenmeyer de 50 cm³ et additionnés, dans l'ordre, de

10 cm³ NO³ Ag, 0,02 N
5 cm³ NO³ H concentré
3 cm³ alun de fer à saturation.

puis on verse avec une semi-microburette le nombre n de centimètres cubes de sulfocyanure d'ammonium nécessaire pour obtenir l'apparition d'une teinte rosée. La couleur jaune du précipité gêne quelquefois pour l'appréciation de cette teinte ; il suffit alors de laisser reposer entre chaque addition de réactif. En revanche, comme nous l'avons déjà fait remarquer, le virage est plus net et naturellement beaucoup plus stable que dans le dosage des halogènes. Le précipité ne libère absolument pas d'ions argent et cette particularité facilite beaucoup le titrage, mais il faut en tenir compte lorsqu'on étalonne le sulfocyanate par rapport au nitrate d'argent. Pour rendre le dosage et l'étalonnage comparables, il faut arrêter celui-ci dès l'apparition d'une teinte rose persistant quelques secondes et pousser le virage un peu moins loin qu'on ne le fait ordinairement.

2° *Par iodométrie* : Placer 10 cm³ du filtrat dans un Erlenmeyer de 100 cm³, ajouter 2 cm³ d'acide sulfurique normal et 5 cm³ de chloroforme verser alors 2 cm³ d'une solution d'iodate de potassium à 0,5 %, goutte à goutte, en agitant vigoureusement entre chaque goutte pour permettre à l'iode de se dissoudre dans le chloroforme au fur et à mesure de sa mise en liberté (nous employons pour cette opération une pipette automatique du type BAUDOUIN). La

teinte de la couche aqueuse ne doit dépasser le jaune clair à aucun moment.

Attendre quelques secondes, puis ajouter par petites portions en évitant une effervescence trop brusque 0,50 gr. de CO_3NaH pulvérisé, agiter, attendre à nouveau un instant puis faire tomber quelques cristaux d'iodure de potassium pur parfaitement exempt d'iode. Le biiodure de mercure, se dissout instantanément et le coefficient de partage de l'iode, devenant plus favorable à la couche aqueuse, celle-ci se colore plus ou moins fortement. Il n'y a plus dès lors qu'à titrer l'iode libéré par une solution alcaline d'anhydride arsénieux 0,02 N en suivant le mode opératoire classique. La décoloration du chloroforme se fait très bien, même à la fin de l'opération, si l'on a soin à ce moment d'agiter longuement le mélange entre chaque addition de liqueur titrée.

La technique argentimétrique, et mieux encore, la technique iodométrique, permettent de saisir la fin du titrage à 0 cc. 01 près. Cette approximation étant nécessaire puisque les quantités d'alcaloïde mises en œuvre, correspondent à un volume d'iodomercurate N/50 de l'ordre de 2 à 3 cm^3 il convient d'utiliser des burettes avec lesquelles on puisse l'obtenir.

Comme il s'agit d'un dosage par différence, les volumes de liqueur titrée qui entrent réellement en jeu sont plus élevés, (de l'ordre de 5 cm^3) et on ne peut employer une microburette au centième qui serait trop encombrante. Nous utilisons indifféremment une burette automatique, de 12 cm^3 au 1/50 du type BAUDOUIN, ou une burette de 10 cm^3 au 1/20 du type NICLOUX à laquelle nous adaptons un tube terminé par un capillaire comme PREGLI' a indiqué ; il est facile d'obtenir dans ces conditions des gouttes de 0 cm^3 01. On s'aide au besoin d'une loupe pour évaluer le niveau du liquide dans la burette.

CALCUL.

Le réactif de MARICQ est 0,025 N en iodure de potassium. Ce titre est généralement obtenu presque exactement par pesée, mais il importe de le déterminer avec précision par un étalonnage pratiqué de temps à autre dans les conditions mêmes du dosage.

10 cm³ du réactif sont additionnés de 10 cm³ d'eau distillée et l'on soumet 10 cm³ du mélange à un titrage argentimétrique ou iodométrique. Si le réactif est bien préparé on utilise pour ce titrage un volume $N = 12 \text{ cm}^3$ 50 de liqueur d'argent ou de liqueur d'iode 0,02 N.

Lorsqu'on procède à un dosage d'alcaloïde on ne retrouve naturellement qu'un nombre inférieur n de centimètres cubes de réactif.

A la différence $(N-n) \text{ cm}^3$ correspond un volume équivalent de liqueur alcaloïdique 0,02 N ; le facteur d'équivalence sera donc

2. 10^{-5} P M pour un alcaloïde monobasique

10^{-5} P M pour un alcaloïde bibasique

A titre d'exemple nous donnerons les détails d'un calcul.

a) *Méthode argentimétrique* : dosage de la quinine dans une solution de sulfate de quinine, facteur d'équivalence :

$$f = 10^{-5} \times 324,2 = 0,00324.$$

5 cm³ de la solution à titrer sont traités par 10 cm³ de réactif de MARICQ, on filtre et on effectue le titrage argentimétrique de l'excès de réactif sur 10 cm³ du filtrat. Il faut :

$$n = 3,24 \text{ cm}^3 \text{ de sulfocyanate } 0,02 \text{ N}$$

ce qui correspond à :

$$10 - 3,24 = 6,76 \text{ cm}^3 \text{ d'argent}$$

utilisés par l'iodomercurate qui n'a pas réagi ; soit pour la totalité de la prise d'essai :

$$6,76 \times 1,5 = 10,14$$

Le blanc N du réactif étant de 12,52 la différence (N — n) est de :

$$(12,52 - 10,14) = 2,38.$$

Et le poids de quinine base contenu dans la prise d'essai est de :

$$2,38 \times 0,00324 = 0,00771.$$

Si la solution alcaloïdique renferme un halogène on en tient compte de la façon suivante. Soit par exemple un dosage de chlorhydrate de morphine. Facteur d'équivalence pour le sel anhydre :

$$f = 2.10^{-5} \times 321,5 = 0,00643$$

Un premier dosage de l'ion Cl^- indique que 10 cm^3 de la solution fixent $2,54 \text{ cm}^3 \text{ Ag}^+$ 0,02 N par l'ion chlore.

On traite ensuite 10 cm^3 de la solution par 10 cm^3 de réactif de Maricq, on filtre et on dose l'excès de réactif sur 10 cm^3 de filtrat. Il faut $n = 3,75 \text{ cm}^3$ de sulfocyanure 0,02 N. L'iodomercurate qui n'a pas réagi est alors seulement de

$$\left(10 - \frac{2,54}{2}\right) - 3,76 = 5,02.$$

La fin du calcul est exactement la même :

$$5,02 \times 2 = 10,04$$

$$(N - n) = (12,56 - 10,04) = 2,52$$

$$p = 2,52 \times 6,43 = 0,0162 \text{ de chlorhydrate de morphine.}$$

b) *Méthode iodométrique* : soit à doser la novocaïne dans une solution de chlorhydrate.

Facteur d'équivalence pour la base anhydre :

$$f = 2 \cdot 10^{-5} \times 236,1 = 0,00472.$$

7 cm³ de cette solution sont traités par 10 cm³ de réactif de Maricq et l'excès du réactif est déterminé sur 10 cm³ du filtrat.

$$\text{Trouvé : } n \text{ cm}^3 \text{ As}^{3+} = 5,97.$$

L'iode imputable à l'excès d'iodomercurate correspond aux 5/6 de ce chiffre.

$$5/6 \times 5,97 = 4,97.$$

Soit pour la totalité de la prise d'essai :

$$4,97 \times 1,7 = 8,45.$$

Le blanc du réactif étant de 12,54, la différence (N — n) s'établit

$$12,54 - 8,45 = 4,09$$

et le poids de base anhydre est

$$4,09 \times 4,72 = 0,0193.$$

II. — RÉSULTATS

Nos essais ont d'abord porté sur dix alcaloïdes ou leurs sels, choisis parmi les plus représentatifs :

Alcaloïdes à noyau quinoléique : quinine, strychnine.

Alcaloïdes à noyau pyridinique : cocaïne, atropine, spartéine.

Alcaloïdes à noyau phénanthrénique : morphine, codéine.

Pilocarpine.

Alcaloïdes à noyau non hétérocyclique : novocaïne, stovaïne.

Les résultats nous ont paru suffisants pour justifier nos méthodes. Les expériences de MARICQ montrent d'ailleurs qu'il est possible d'étendre la précipitation quantitative à

l'état d'iodomercurates aux alcaloïdes suivants : brucine, hyosciamine, narcotine, cinchonine. Il faut y ajouter l'antipyrine, le pyramidon et l'atophan (en modifiant toutefois la formule du précipité).

Nous avons fait ensuite des essais avec quelques alcaloïdes non encore étudiés à ce point de vue : conine, émétine, hordénine et mescaline. Puis, nous avons vérifié que nos méthodes s'appliquent au dosage des alcaloïdes dans les préparations galéniques. Enfin, nous avons recherché les facteurs théoriques qui influencent la précipitation des molécules alcaloïdiques. Nous avons obtenu, dans cet ordre d'idées, quelques résultats que nous exposerons à part.

A. — Dosage des alcaloïdes isolés.

ALCALOIDES A NOYAU QUINOLÉIQUE.

Quinine.

Sel employé : sulfate neutre de quinine



sous forme officinale. Le titre de la solution en base anhydre a été vérifié par dosage gravimétrique (extraction à l'éther par NH^3) et trouvé égal à 1,574 %. — Les dosages ont été effectués sur une dilution au $1/10^e$ obtenue avec 10 cm^3 de solution mère + 2 cm^3 $\text{SO}^4 \text{H}^2 \text{N} + \text{H}^2 \text{O}$ q. s. p. 100 cm^3 .

Le facteur d'équivalence de la quinine base, alcaloïde bibasique de poids moléculaire égal à 324,2 est

$$f = 10^{-5} \cdot 324,2 = 0,00324$$

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau I. Ils sont relatifs à la technique argentimétrique.

TABLEAU I. — *Quinine*.

Prise d'essai en mg.	Trouvé	Erreur relative %
6,48	6,28	— 3
—	6,54	+ 2
7,87	7,58	— 3
—	7,71	— 2
—	7,68	— 2,8
11,0	10,9	— 1
—	11,1	+ 1
—	11,1	+ 1
15,7	16,0	+ 1,8
—	16,0	+ 1,8

Strychnine

Sel employé : strychnine base



Un poids déterminé de base pure et anhydre desséchée à 100-110° a été mis en solution dans l'acide sulfurique pur, et dilué au titre de 0,2488%. La strychnine étant monobasique son facteur d'équivalence est de

$$f = 2 \cdot 10^{-5} \cdot 334,2 = 0,00668.$$

Il est souvent nécessaire d'utiliser une pincée de sulfate de baryum pour obtenir un filtrat absolument limpide. Les résultats restent très bons comme en témoigne le tableau II (technique argentimétrique).

TABLEAU II. — *Strychnine*.

Prise d'essai en mg.	Trouvé	Erreur relative %
12,4	12,0	— 3,2
—	12,1	— 2,5
17,3	17,3	0,0
—	17,4	+ 0,5
24,8	24,2	— 2,5
—	24,3	— 2
29,7	29,8	+ 0,3
—	29,7	0,0

ALCALOIDES A NOYAU PYRIDINIQUE.

Cocaïne

TABLEAU III. — *Cocaïne*.

1^o *Technique argentimétrique.*

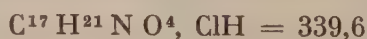
Prise d'essai en mg.	Trouvé	Erreur relative %
18,2	18,3	+ 0,55
18,2	18,4	+ 1,1
26,0	25,4	— 2,3
—	26,8	+ 3
—	26,1	+ 0,4
* 31,2	31,0	— 1,5
* —	30,6	— 2

2^o *Technique iodométrique.*

Prise d'essai en mg.	Trouvé	Erreur relative %
13,0	12,6	— 3
—	12,7	— 2,3
—	12,8	— 1,5
18,2	17,9	— 1,6
—	17,6	— 3,3
26,0	25,6	— 3,8
—	25,2	— 3,0
—	25,0	— 3
* 31,2	30,3	— 3
* —	30,1	— 3,5

* Avec addition de biiodure de mercure.

Sel employé : chlorhydrate de cocaïne



desséché dans le vide phosphorique, en solution à 0,2600 % dans l'acide sulfurique 0,02 N.

Le titre de cette solution a été vérifié par la détermination

de sa teneur en chlore (Charpentier-Volhard) et en azote (micro-Kjeldahl)

Dosage du chlore :

Trouvé en mg. Cl ⁻	3,08	} théorie 3,09
	3,08	
	3,08	

Dosage de l'azote :

Trouvé en mg. N.....	1,20	} théorie 1,20
	1,23	

Les essais ont été pratiqués parallèlement par la méthode iodométrique et par la méthode argentimétrique. Le tableau III montre que, bien qu'elle nécessite un double dosage et offre par conséquent plus de causes d'erreur, la seconde méthode ne donne pas de moins bons résultats que la première.

Le facteur d'équivalence en base anhydre est de

$$f = 2 \cdot 10^{-5} \cdot 303,2 = 0,00606.$$

La nécessité d'utiliser le biiodure de mercure apparaît ici très nettement au moins pour les quantités un peu élevées d'alcaloïdes. Voici, en effet, les résultats obtenus en l'absence de ce composé:

Prise d'essai en mg. : 31,2 :

a) trouvé à l'argent....	28,4	Déficit.....	8,9 %
	28,4		8,9 %
b) à l'iode	29,3		6 %
	29,2		6 %

Atropine.

Sel employé : nitrate d'atropine anhydre



desséché dans le vide, en solution à 0,1070 % dans l'acide sulfurique 0,02 N

$$f = 2 \cdot 10^{-5} \cdot 352 = 0,00704.$$

Nous avons obtenu de bons résultats dans le dosage de cet alcaloïde. Mais la solution ne se clarifie pas spontanément, et il est toujours nécessaire de recourir au sulfate de baryum. Nous avons pu observer, en outre, que, lorsque la prise d'essai est faible (égale ou inférieure à 10 milligrammes) la formation du précipité est ralentie ; il arrive que des liqueurs obtenues parfaitement claires par filtration se troublent ultérieurement, et laissent déposer spontanément un léger précipité. Il est donc prudent de modifier légèrement le mode opératoire dans ce cas particulier, et de laisser la solution et le précipité en contact pendant plusieurs heures avant de les séparer par filtration. L'approximation obtenue dans ces conditions ne laisse rien à désirer, comme le montrent les quelques résultats suivants :

Prise d'essai en mg	Trouvé	Erreur relative %
10,7	10,8	+ 1
—	10,4	— 3
16,0	15,6	— 2,5
—	15,9	— 0,6

Spartéine.

Le dosage de la spartéine s'effectue sans aucune difficulté, et l'agglomération du précipité est rapide et totale.

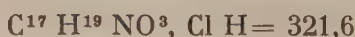
Nous avons effectué correctement le dosage d'une solution de sulfate de spartéine officinal $C^{15} H^{26} N^2, SO^4 H^2 5 H^2 O$, avec une approximation de 1 % à 2 %, la spartéine étant bibasique, le coefficient à employer est de

$$f = 10^{-5}. P M = 0,00234$$

ALCALOÏDES DÉRIVÉS DU PHÉNANTHRÈNE.

Morphine.

Sel employé : chlorhydrate de morphine anhydre :



purifié par cristallisation dans l'alcool à 95°, en solution à 0,16 % dans l'acide sulfurique 0,02 N.

Le titre de cette solution a été vérifié par la détermination de sa teneur en chlore et en azote.

Dosage du chlore :

Trouvé en mg. Cl ⁻	1,80	} théorie 1,78
	1,79	

Dosage de l'azote :

Trouvé en mg. N.....	0,348	théorie 0,353
----------------------	-------	---------------

Les essais effectués par la méthode argentimétrique ont donné des résultats satisfaisants comme le montre le tableau IV.

Facteur d'équivalence en chlorhydrate anhydre :

$$f = 2 \cdot 10^{-5} \cdot 321,6 = 0,00643.$$

TABLEAU IV. — *Morphine.*

Prise d'essai en mg.	Trouvé	Erreur relative %
11,3	11,2	— 1
—	11,2	— 1
16,2	16,6	— 2,4
—	16,2	0,0
24,3	23,5	— 3,2
—	24,3	0,0

Par contre, la méthode iodométrique s'est révélée ici inapplicable. Les résultats obtenus sont entachés d'une grosse erreur par excès. Voici un exemple des chiffres trouvés :

Prise d'essai en mg.	Trouvé	Erreur par excès %
16,2	20,08	25
	20,08	
8,1	11,6	30
	11,7	

La fin du virage est d'ailleurs très difficile à saisir, la décoloration n'est jamais complète ; le liquide conserve

une légère teinte brune et se couvre souvent d'une pelli-
cule. Etant donné la facilité avec laquelle la morphine fixe
l'iode, nous avons pensé que les petites quantités d'iode que
nous ne retrouvions pas dans nos dosages pouvaient avoir
été utilisées par des traces de morphine que le réactif iodo-
mercurique n'aurait pas précipitée. Nous avons donc
effectué des dosages d'azote par micro-Kjeldahl sur des fil-
trats analogues à ceux que nous utilisons dans nos titrages.
Sur neuf dosages que nous avons effectués dans ces con-
ditions, nous avons pu effectivement retrouver trois fois
une certaine quantité d'azote dans le filtrat. Il s'agissait,
trois fois, de la défécation de 10 cm³ de solution par
10 cm³ de réactif ; les essais sur 5 cm³ et surtout sur
15 cm³ de solution ont donné au contraire des teneurs en
azote presque toutes nulles. Nous avons pu en outre noter
à cette occasion que certains filtrats soumis à la minérali-
sation sulfurique charbonnaient légèrement sans que la
présence de carbone, ainsi décelée, soit d'ailleurs en rap-
port avec la présence d'azote.

Il semble donc que dans le cas d'un alcaloïde complexe
comme la morphine, le réactif iodomercurique n'ait pas une
action absolument constante ni définie. Il est possible que
dans des cas exceptionnels une très faible partie de la molé-
cule subisse un certain degré de destruction avec ou sans
désamination.

L'intérêt de ces résultats nous a incité à faire la même
vérification sur quelques autres alcaloïdes. Pour le chlor-
hydrate de cocaïne, nous avons fait deux essais qui ont
été tous deux négatifs ; pour la novocaïne, un essai unique
a été positif. Pour la stovaïne, un essai a été négatif et un
autre positif. Pour la quinine et pour la strychnine nous
avons obtenu des résultats comparables.

Il apparaît par conséquent que, dans les conditions où
nous nous sommes placé, il peut arriver de façon d'ail-
leurs tout à fait inconstante, qu'une faible partie de la

molécule alcaloïde échappe à la précipitation. Que ce soit pour des raisons de solubilité ou de décomposition, il faut peut-être voir dans ce fait l'explication du déficit presque systématique qui se retrouve dans la plupart de nos dosages.

Codéine.

La codéine peut être dosée encore plus facilement que la morphine à l'état d'iodomercurate, par la méthode iodo-métrique aussi bien que par la méthode argentimétrique.

En opérant sur une solution de codéine base anhydre à 0,12 %, nous n'avons pas dépassé 1,5 % d'erreur dans le cas le moins favorable. Et, ce qui est très remarquable, le dosage à l'iode n'offre aucune des particularités notées avec la morphine ; les résultats sont absolument similaires à ceux que fournit la méthode argentimétrique.

Le facteur d'équivalence est :

$$f = 2.10^{-5}.299 = 0,00598$$

PILOCARPINE.

Sel employé : nitrate de pilocarpine



Nous avons préparé une solution étalon de ce sel à 2,712 % qui a servi à nos essais après dilution au 1/10^e dans l'acide sulfurique 0,02 N.

Les résultats ont été un peu faibles au-dessous de 2 cg. et il y a intérêt pour cet alcaloïde à ne pas descendre au-dessous de cette prise d'essai. L'addition de biiodure de mercure est nécessaire.

TABLEAU V. — *Pilocarpine*.

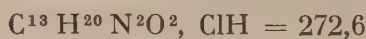
Prise d'essai en mg.	Trouvé	Erreur relative %
10,4	10,0	— 4
—	10,0	— 4
20,8	20,5	— 1,4
—	20,8	0,0
—	21,0	+ 1
31,2	30,8	— 1,3
—	31,6	+ 1,3

Le facteur d'équivalence est de $2 \cdot 10^{-5}$. $208,1 = 0,00416$ en base anhydre.

ALCALOÏDES A NOYAU NON HÉTÉROCYCLIQUE.

Novocaïne.

Sel employé : chlorhydrate anhydre officinal



desséché à 100° en solution à 0,3253 % dans SO^4H^2 , 0,02 N.

Vérification sur la teneur en chlore :

Théorie.....	4 mg. 23 Cl ⁻
Trouvé.....	{ 4,25
	{ 4,25

Vérification sur la teneur en azote :

Théorie	1 mg. 65
Trouvé.....	{ 1,64
	{ 1,64

facteur d'équivalence en base anhydre :

$$f = 2 \cdot 10^{-5} \cdot 236 = 0,00472.$$

Les résultats (technique iodométrique) ont été excellents, autant que nous avons utilisé le biiodure de mercure.

TABLEAU VI. — *Novocaïne.*

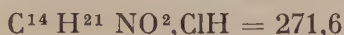
Prise d'essai en mg.	Trouvé	Erreur relative %
11,3	11,4	+ 0,8
—	11,4	+ 0,8
14,1	13,6	— 3,5
—	13,6	— 3,5
19,6	19,3	— 1,5
—	19,2	— 2
28,2	28,1	— 0,3
—	28,2	0,0

En l'absence de biiodure de mercure le déficit est considérable.

Théorie	11,3	trouvé	10,7	déficit	5 %
			10,7		
Théorie	19,6	trouvé	17,8	déficit	10 %
			17,8		
Théorie	28,1	trouvé	26,1	déficit	7 %
			26,2		

Stovaïne.

Sel employé : chlorhydrate anhydre officinal



en solution à 0,2509 %.

Vérification sur le titre en chlore :

Théorie 3 mg. 29	trouvé	3,28
		3,28
		3,30

Vérification sur le titre en azote :

Théorie 1 mg. 29	trouvé	1,29
		1,30

Facteur d'équivalence en chlorhydrate anhydre :

$$f = 2 \cdot 10^{-5} \cdot 271,6 = 0,00543.$$

Comme pour la novocaïne l'addition de biiodure de mercure est absolument indispensable. Les résultats (techniques iodométriques, tableau VII) sont alors tout à fait bons.

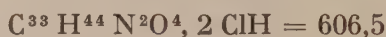
TABLEAU VII. — *Stovaïne*.

Prise d'essai en mg.	Trouvé	Erreur relative %
12,5	12,6	— 0,8
—	12,5	0,0
—	12,3	— 1,6
25,1	24,7	— 1,6
—	24,4	— 2,8
—	24,9	— 0,8

AUTRES ALCALOÏDES.

Emétine.

Sel employé : chlorhydrate anhydre



déshydraté dans le vide sur P^{205} . Utilisé en solution à 0,2380 % dans l'acide sulfurique 0,02 N.

Vérification sur le titre en chlore :

Théorie 2 mg. 78	trouvé	$\left\{ \begin{array}{l} 2,84 \\ 2,85 \end{array} \right.$
------------------	--------	---

Vérification sur le titre en azote :

Théorie 1 mg. 09	trouvé	$\left\{ \begin{array}{l} 1,11 \\ 1,12 \end{array} \right.$
------------------	--------	---

Les résultats ont été satisfaisants pour les prises d'essai de l'ordre de 20 à 30 mg. ; avec 10 mg., nous n'avons pu obtenir un filtrat tout à fait limpide. La clarification est d'ailleurs souvent pénible, même avec l'aide du sulfate de baryte.

Les résultats du tableau VIII ont été obtenus par la technique iodométrique, la précipitation étant toujours effectuée en présence de biiodure de mercure.

Le facteur d'équivalence en chlorhydrate anhydre est de :

$$f = 606 \cdot 10^{-5} = 0,00606$$

TABLEAU VIII. — *Emétine*.

Prise d'essai en mg.	Trouvé	Erreur relative %
23,8	23,5	— 1,5
—	23,6	— 1
35,7	34,4	— 3,7
—	34,6	— 3,1

Conine.

Nous avons utilisé une solution de bromhydrate de conine officinal à 0,235 % dans l'acide sulfurique 0,02 N. Le titre de cette solution a été vérifié par dosage du brome.

Quelle que soit la manière dont nous opérions, il ne nous a jamais été possible de doser correctement cet alcaloïde. Il se forme cependant un précipité, mais la quantité d'alcaloïde insolubilisée atteint au maximum 10 à 15 % de la prise d'essai.

Hordénine, mescaline.

Nous avons préparé une solution de sulfate d'hordénine commercial cristallisé avec une molécule d'eau et nous en avons vérifié la teneur en azote.

Cette solution précipite légèrement par mélange avec le réactif iodomercureux, mais les résultats fournis par la technique iodométrique feraient penser que ce précipité n'entraîne que 20 à 25 % de l'alcaloïde. Si l'on utilise la technique argentimétrique, les résultats sont encore plus décevants : on retrouve dans le filtrat la presque totalité

du réactif précipitant. Pour connaître la raison de cette divergence entre les résultats, nous avons dosé également l'azote du filtrat, et nous l'avons trouvé sensiblement égal à l'azote de la solution d'hordénine. L'explication que nous avons proposée pour la morphine nous paraît donc encore valable : les petites quantités d'iode dont la méthode iodométrique permet de constater la disparition seraient fixées, en réalité, par le noyau oxy-phényl de l'hordénine restée en solution.

Quoi qu'il en soit, l'hordénine ne peut être dosée à l'état d'iodomercurate.

Nous sommes arrivés à la même conclusion en ce qui concerne la *mescaline* ; une solution de sulfate de mescaline à 0,2 % ne fournit aucun précipité par addition du réactif iodomercurique.

B. — Dosage des alcaloïdes dans les préparations galéniques.

Le dosage direct des alcaloïdes dans les préparations galéniques ne peut le plus souvent pas être envisagé. Il a cependant été réalisé par MARICQ dans quelques cas exceptionnellement favorables, au moyen de sa méthode électrométrique.

En règle générale il faut prévoir une opération préalable ayant pour but de séparer le principe actif des substances banales. Deux techniques sont en présence, soit que l'on élimine les principes nuisibles par un réactif déféquant, tel que le sous-acétate de plomb, soit que l'on procède à l'extraction des alcaloïdes.

Le second procédé n'étant pas d'une exécution beaucoup plus longue que le premier, et présentant sur lui de nombreux avantages, nous l'avons adopté systématiquement.

Nous donnerons ici, à titre d'exemple, les résultats obte-

nus dans le titrage de quelques préparations galéniques à principe actif alcaloïdique.

Les solutés injectables de sels d'alcaloïdes sont certainement les plus importants de celles-ci, du point de vue de la thérapeutique. Leur titrage est généralement aussi aisé que celui des alcaloïdes purs ; tout au plus est-il nécessaire de les acidifier légèrement pour rester dans les limites indiquées. La méthode offre l'avantage de n'exiger qu'un très petit nombre d'ampoules pour la pratique du dosage.

Après les solutés injectables, viennent les extraits. L'extraction des alcaloïdes est ici inévitable ; elle peut être pratiquée par les différents procédés que la pharmacopée a retenus comme plus particulièrement appropriés à telle ou telle drogue. Elle peut cependant être simplifiée, des purifications successives n'étant plus absolument nécessaires. Le schéma général de l'opération est le suivant : déplacement des bases alcaloïdiques par un alcali faible (CO_3Na^2 ; NH_3) et extraction par un solvant organique (chloroforme, éther, mélange éther-chloroforme) ; évaporation du solvant ; dissolution du résidu dans une liqueur acide diluée et titrage de cette solution comme d'une solution d'alcaloïdes purs.

Pour les extraits fluides et les teintures, il faut, en outre, commencer par éliminer l'alcool par évaporation au bain-marie.

Extrait de noix vomique:

0, 50 gr. d'extrait sec sont dissous dans une petite capsule au moyen de quelques centimètres cubes du mélange :

Alcool à 95°	10 cm ³
Ammoniaque diluée.....	5 cm ³
Eau distillée	5 cm ³

puis la solution est transvasée quantitativement dans une ampoule à décantation ; on utilise le reste du solvant pour

le lavage de la capsule. On mélange, on ajoute 20 cm³. de chloroforme et on agite pendant cinq minutes ; après repos, le chloroforme est décanté, et recueilli dans un vase en verre de Bohême. On répète deux fois l'épuisement avec 15 cm³. de chloroforme à chaque fois. Les solutions chloroformiques sont ensuite évaporées à sec au bain-marie, et le résidu est desséché quelques instants à l'étuve à 100° pour éliminer toute trace d'ammoniaque. Ce résidu est repris par 2 cm³. d'acide sulfurique sensiblement normal et quelques centimètres cubes d'eau ; on laisse agir quelques instants, puis on ajoute 50 cm³. d'eau distillée et on porte quinze minutes au bain-marie. On laisse refroidir, on filtre et on complète avec les eaux de lavage à 50 cm³.

C'est sur cette solution (10 cm³.) que l'on pratique la précipitation quantitative par le réactif iodomercurique.

En opérant parallèlement, pour un même échantillon, par la méthode alcalimétrique du Codex, nous avons obtenu les résultats suivants :

Dosage à l'état d'iodomercurates.....	16,2 %-15,9 %
Dosage alcalimétrique.....	15 -14,8 %

Le coefficient utilisé pour le calcul du dosage a été déterminé, comme celui de la pharmacopée, en admettant que la brucine et la strychnine se trouvent dans la drogue en proportions équivalentes.

$$f = 2.10^{-5}.(0,50 \times 334 + 0,50 \times 394) = 0,00728.$$

Extrait de belladone.

Dans une fiole de 125 cm³., on met 2 gr. d'extrait en solution dans 10 gr. d'alcool à 60° ; on ajoute 50 gr. d'éther rectifié, 20 gr. de chloroforme, puis 10 cm³. d'une solution de carbonate neutre de sodium à 25 %. On abandonne une heure, en agitant fréquemment. On filtre alors

dans un petit ballon 50 gr. de la solution éthéro-chloroformique, représentant sensiblement les deux tiers de la prise d'essai, et on distille la moitié environ du solvant. Le résidu de la distillation est enfin épuisé dans une ampoule à décantation avec 20 cm³, puis 10 cm³ d'acide sulfurique approximativement N/20. On complète à 50 cm³ dans une fiole jaugée, et l'on procède au titrage, sur 10 cm³ de cette solution. Faisons remarquer, après MARICQ, qu'il faut soumettre l'éther utilisé dans cette extraction, à un essai spécial, ayant pour but d'y vérifier l'absence de peroxydes. Ceux-ci agissant sur le réactif iodé, rendent le dosage proprement dit absolument irréalisable. Il suffit, d'ailleurs, de disposer d'un éther fraîchement rectifié une ou plusieurs fois.

En ce qui concerne le titrage, d'autre part, il est prudent d'opérer comme dans le cas de l'atropine isolée, c'est-à-dire qu'il ne faut filtrer qu'après avoir abandonné la solution et le précipité plusieurs heures en contact. L'addition de sulfate de baryum est indispensable.

L'application de cette méthode nous a donné une teneur en atropine de :

$$2,48 \% - 2,55 \%$$

pour un extrait de belladone auquel la méthode alcalimétrique de la pharmacopée assignait un titre de :

$$2,45 \% - 2,48 \%$$

Extrait de quinquina rouge.

Pour extraire les alcaloïdes de l'extrait mou de quinquina, nous avons adopté une technique voisine de celle qu'indique la pharmacopée belge : 1 gr. 25 d'extrait est dissous dans 5 cm³ d'acide chlorhydrique dilué et 5 cm³ d'eau distillée. Cette solution est additionnée de 4 cm³ de lessive de

soude et on l'épuise dans une ampoule à décantation par 25 gr. de chloroforme + 25 gr. d'éther.

On décante 50 gr. de l'extrait éthéro-chloroformique que l'on filtre, et que l'on évapore à sec au bain-marie. Le résidu est finalement repris par 5 cm³ d'acide sulfurique décinormal et cette solution amenée à un volume de 50 cm³, est soumise au titrage.

Il n'y a aucune difficulté particulière, si ce n'est, ici encore, la nécessité d'employer un éther fraîchement rectifié.

Pour le calcul du titre, nous avons admis que la quinine constitue les deux tiers des alcaloïdes totaux, et la cinchonine le tiers. Le coefficient à utiliser est alors de :

$$f = (0,66 \times 324 + 0,33 \times 294) 10^{-5} = 0,00310.$$

Nous avons comparé les résultats obtenus par cette méthode avec ceux fournis par un titrage alcalimétrique indirect analogue aux précédents. Pour nous placer dans d'aussi bonnes conditions que possible, nous avons utilisé comme indicateur coloré le paranitrophénol [1].

Dosage alcalimétrique.....	4,72 %-4,72 %
Dosage à l'état d'iodomercures.....	4,72 %-4,76 %

Sirop de codéine.

Nous avons d'abord fait quelques essais sur un sirop sans alcool, préparé avec une solution d'un sel de codéine. Ils nous ont montré qu'une dilution au 1/2 suffit à éliminer l'action nuisible du saccharose. Nous avons ensuite effectué le dosage d'un sirop officinal dans les mêmes conditions, et nous avons vérifié que la petite quantité d'alcool qu'il renferme, peut être considérée comme négligeable.

La technique à adopter est donc fort simple : on pèse exactement 50 gr. de sirop dans une fiole jaugée de 100 cm³. On y ajoute 2 cm³ d'acide sulfurique normal, et on com-

plète à 100 cm³ avec de l'eau distillée. Le titrage s'effectue directement sur 10 cm³ de cette solution.

L'exactitude des résultats a été vérifiée par un dosage pondéral tel que la Société de Pharmacie de Paris l'a proposé (1) :

50 gr. de sirop sont épuisés dans une ampoule à décantation par CO³K² et du chloroforme et la codéine extraite est pesée après une purification convenable.

Dosage à l'état d'iodomercurate..	0,039-0,040	pour 20 gr.
Dosage pondéral.....	0,038	pour 20 gr.

Siróp de morphine.

Les essais que nous avons faits pour doser la morphine dans le sirop de morphine à l'état d'iodomercurate, ont donné un résultat négatif. On ne peut guère diluer le sirop sans tomber au-dessous des limites voulues pour le dosage de l'alcaloïde ; et le sirop lui-même ne précipite pratiquement pas lorsqu'on l'additionne de réactif iodomercurique.

Granules de sulfate de strychnine.

Dix granules sont dissous au bain-marie dans 7 cm³ d'eau distillée additionnés de 1 cm³ d'acide sulfurique normal-dixième. On filtre et on complète à 10 cm³ ; il reste sur le filtre un dépôt d'excipient qui peut être négligé.

On pratique le dosage sur 5 cm³ de la liqueur selon le mode opératoire habituel. Le coefficient numérique relatif au sulfate de strychnine anhydre est :

$$f = 10^{-5}.7,66.$$

1. J. Pharm. Chim., [6] 1909, 30, 492.

Nous avons obtenu par cette méthode de très bons résultats :

Sulfate de strychnine (5 granules). 5 mg. 5 - 5 mg. 0

III. — CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES.

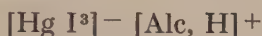
La faculté de donner avec les alcaloïdes des composés insolubles est presque une propriété générale des anions complexes. A côté des iodomercurates se rangent non seulement d'autres dérivés halogénés comme les iodobismuthates, les iodocadmates, les iodostibinates, chloroplatinates, chloroaurates, mais les silicotungstates, phosphotungstates, ferrocyanures, phosphomolybdates, etc...

La formule des iodomercurates d'alcaloïdes peut varier assez largement d'un dérivé à l'autre. FRANÇOIS et BLANC en les faisant cristalliser dans l'acide chlorhydrique dilué les ont obtenus sous quatre types dont nous avons déjà donné les formules. Ce sont là cependant des conditions de préparation un peu particulières qui s'éloignent de celles qui sont réalisées habituellement. En analysant les précipités que l'on obtient par sa méthode, MARICQ a pu montrer au contraire qu'ils répondent presque tous à la formule HgI^2 , Alc, IH (Alc, désignant une molécule d'un alcaloïde monovalent). Ce résultat est d'autant plus intéressant qu'il permet d'assimiler les alcaloïdes aux amines et aux ammoniums quaternaires dont plusieurs auteurs ont préparé des iodomercurates de même type [6] [23].

Les iodomercurates d'alcaloïdes rentrent alors dans la classe générale des mercuritriiodures. L'étude de ces composés qui offre un grand intérêt théorique a été faite de façon très complète par CAVELL et SUGDEN [8]. Par des mesures de conductibilité électrique dans l'acétone et par des mesures ébullioscopiques d'une part, par des mesures de force électromotrice d'autre part, ces auteurs ont nette-

ment montré qu'il s'agit d'électrolytes binaires comparables aux iodures d'ammonium quaternaires et que l'anion complexe doit y être formulé $[\text{HgI}^3]^-$. La même conclusion a été apportée indépendamment par RAY et ADHIKARY [42].

La constitution d'un mercuritriiodure d'alcaloïde est alors exprimée par la formule :



comparable à celle d'un mercuritriiodure d'amine :



ou d'un mercuritriiodure de sulphonium :



Il reste à expliquer pourquoi la méthode n'est pas universelle, en d'autres termes, pourquoi certains iodomercures d'alcaloïdes sont solubles. L'insolubilité en général paraît souvent accompagner la grosseur de la molécule précipitée. C'est ainsi que les mercuritétraiodures de métal-ammines [12] sont moins solubles que les mercuritétraiodures des métaux correspondants.

Cette explication ne paraît cependant pas s'appliquer ici, puisque le sel de la novocaïne (poids moléculaire 236) est insoluble alors que celui de la mescaline (poids moléculaire 211) est soluble. Nous avons d'autre part expérimenté sur deux amines synthétiques à fonction étheroxyde (1) [29]. Ces deux produits numérotés 413 J. L. et 417 J. L. nous ont donné les résultats suivants sous forme de chlorhydrate.

N° 413	{	Prise d'essai 20 mg. 7 ; trouvé 20,8 et 20,9
	{	Prise d'essai 10 mg. 3 ; trouvé 10,2
N° 417	{	Prise d'essai 19 mg. 2 ; trouvé 19,7 et 18,6
	{	Prise d'essai 9,6 mg. ; trouvé 9,2

1. Nous devons ces produits (et l'acétylhordénine que nous avons utilisée ultérieurement) à la grande obligeance du professeur agrégé J. LÉVY.

Or, les bases ont un poids moléculaire de 193 et de 145. Un poids moléculaire minimum n'est donc pas indispensable. La présence d'un radical cyclique dans la molécule ne paraît pas non plus nécessaire puisque ces deux amines, qui précipitent également bien, répondent aux formules :

N° 413 : Phénoxy-1 diméthylamino-2-éthane

N° 417 : Ethoxy- 1 diméthylamino-2-éthane

qui ne diffèrent que par la substitution du groupement éthoxy au groupement phénoxy.

Il nous semble vraisemblable dans ces conditions d'attribuer un rôle décisif uniquement à l'ensemble des fonctions qui avoisinent l'azote aminé dans la molécule. C'est ainsi que la novocaïne et la stovaine qui précipitent quantitativement renferment le groupement benzoyl et que l'hordénine et la mescaline qui précipitent peu ou pas du tout renferment des oxhydriles phénoliques libres ou étherifiés. L'acétylhordénine elle-même nous a donné un dérivé fort soluble. Il est hors de doute d'ailleurs que les fonctions avoisinantes influent sur les propriétés de l'azote aminé et en particulier sur sa basicité. Or, la faculté de donner un mercuriiodure insoluble n'est pas sans présenter un certain rapport avec les variations quantitatives de cette propriété. La solubilité des mercuriiodures d'amines va en diminuant fortement, dans une même série de l'amine primaire à l'amine tertiaire [23]. Il en est de même de la constante de dissociation basique K_b .

Pour les méthylamines Clark [9] donne : monométhylamine $K_b = 5.10^{-4}$; triméthylamine $K_b = 7,4.10^{-5}$.

L'orthométhoxybenzylamine $K_b = 5,56.10^{-10}$ paraît bien être une base plus forte que la benzylamine.

$$K_b = 2,35.10^{-10} [7].$$

Et il est remarquable enfin que le seul alcaloïde hétérocyclique qui échappe à nos méthodes de dosage parmi ceux

que nous avons étudiés, la conine, soit aussi celui qui ait la constante de dissociation basique la plus élevée.

Britton [5] lui attribue en effet la valeur $K_b = 8.10^{-4}$ contre 7.10^{-8} à la pilocarpine, 1.10^{-6} à la quinine et à la strychnine, $4,5.10^{-5}$, à l'atropine.

Ce serait donc aux bases alcaloïdiques les plus faibles que correspondraient les mercuriiodures les moins solubles.

DEUXIÈME PARTIE

Le dosage azotométrique des alcaloïdes.

Il ne saurait être question de faire ici l'historique complet de la méthode de KJELDAHL et de résumer les nombreux travaux qui portent sur sa technique ou sur son champ d'application. Une revue détaillée en a d'ailleurs déjà été donnée par MESTREZAT (Macro-Kjeldahl) [34] et par A. BORVIN (Micro-Kjeldahl) [4].

Nous nous bornerons à rappeler que les alcaloïdes ont généralement été considérés comme des corps offrant une résistance assez grande à la minéralisation par la méthode de KJELDAHL. C'est la conclusion que peuvent inspirer les essais isolés de nombreux auteurs qui ont emprunté des exemples à la classe des alcaloïdes pour étudier la valeur des différents modes de catalyse.

Nous citerons comme particulièrement documentés à ce point de vue les travaux de MESTREZAT (*loco cito*), de FLEURY et LEVALTIER [14] et de GUILLAUME [19]. Pour MESTREZAT, la quinine, la morphine, la brucine, la strychnine et l'atropine se plaçaient dans le groupe des substances qu'il qualifiait de résistantes. FLEURY et LEVALTIER ont facilement minéralisé ces alcaloïdes par le mélange sulfo-phosphorique, mais ils ont rencontré des difficultés dans le cas de la pipéridine, qui doit être réduite préalablement à la minéralisation. GUILLAUME enfin, a obtenu de bons résultats avec les alcaloïdes à noyau pipéridiniques. Les uns et les autres n'ont

étudié, d'ailleurs, que des méthodes de macrodosage. A. BOIVIN au contraire, (*loco cito*), au cours d'un travail d'ensemble sur le microdosage de l'azote, a soumis plusieurs alcaloïdes à diverses techniques de micro-Kjeldahl. Ces essais ont porté, avec un succès variable, sur la pyridine, la quinoléine, la morphine et la quinine.

C'est dans cette voie également que nous avons dirigé nos recherches. Le microdosage de l'ammoniaque par distillation réunit tant d'avantages qu'il nous a paru intéressant de déterminer les conditions qui permettent de lui ramener le dosage des principaux alcaloïdes. Nous n'avons pas essayé d'établir des méthodes absolues pouvant être comparées au micro-Dumas. N'ayant en vue que les applications nous nous sommes limités à la recherche de méthodes qui permettent de doser avec une exactitude suffisante des solutions diluées des alcaloïdes les plus usités.

Nous exposerons successivement les techniques que nous avons utilisées pour le dosage de l'ammoniaque et pour la minéralisation des alcaloïdes et les résultats qu'elles nous ont donnés.

Microdosage de l'ammoniaque par distillation.

Nous avons utilisé l'appareil distillatoire aujourd'hui classique de PREGL entièrement en verre pyrex.

La liqueur provenant de la minéralisation de l'alcaloïde est introduite dans le ballon amovible avec une goutte de la solution de phtaléine : on lui ajoute après montage complet de l'appareil la quantité de lessive de soude pure, nécessaire pour amener le virage de l'indicateur. Un volume de 10 cm³ peut être considéré comme suffisant. Lorsqu'un sel de mercure a été employé comme catalyseur, ce qui est le cas général, nous utilisons l'hyposulfite de sodium comme démercurisant, selon les indications de PARNAS et WAGNER [37]. Nous remplaçons alors la lessive de soude par le

mélange : lessive de soude, deux volumes ; hyposulfite de soude à 20 %, un volume.

On chauffe le ballon avec une petite flamme que l'on règle de façon à maintenir une légère ébullition du liquide ; on établit la communication avec le générateur et on procède à la distillation proprement dite. A défaut d'un tube en platine (BANG) ou même en quartz (PREGL) on peut se contenter pour le réfrigérant d'un tube en pyrex qui, lorsqu'il a fonctionné un certain temps n'introduit pratiquement pas de cause d'erreur.

Dans la méthode originale de BANG [2] le distillat est recueilli dans de l'acide sulfurique N/100 dont l'excès est ensuite estimé par iodométrie en utilisant une solution d'hyposulfite N/200. PREGL (*loco cito*) recueille l'ammoniaque dans de l'acide chlorhydrique N/70 dont il dose l'excès au moyen d'une solution de soude de même titre en présence de rouge de méthyle.

Nous avons préféré, nous autorisant en cela de quelques précédents [14] [38], recueillir l'ammoniaque dans 10 cm³ d'eau bi-distillée et la titrer directement au fur et à mesure de sa production par de l'acide sulfurique N/70 (1) en présence d'alizarine. On arrive facilement, avec un peu d'habitude, à se maintenir à une ou deux gouttes seulement en de ça de la neutralisation, et il n'est pas à craindre dans ces conditions de perdre de l'ammoniaque par volatilisation. Cette cause d'erreur ne paraît en tout cas pas supérieure à celles qui peuvent résulter dans la pratique courante d'un titrage en retour avec une liqueur alcaline très diluée.

Nous employons une solution d'alizarine sulfonate de sodium sensibilisée selon les indications de MESTREZAT et nous opérons toujours, le virage étant même dans ces con-

1. 1 cm³.SO³H² N/70 = 0,2 mg. d'azote.

ditions très progressif, par comparaison avec un témoin coloré préparé en même temps.

Voici les résultats obtenus par cette méthode dans la distillation de solutions étalon d'azote.

A) SOLUTION D'OXALATE D'AMMONIUM ; $C^2O^4(NH^4)^2$, H^2O .

Prise d'essai : 1 mg. 00	Trouvé {	0,996
		0,997
		2,00
Prise d'essai : 2 mg. 00	Trouvé {	1,99
		1,99

B) SOLUTION DE SULFATE D'AMMONIUM. $SO^4(NH^4)^2$.

Prise d'essai : 1 mg. 00	Trouvé {	1,00
		0,996
		0,498
Prise d'essai : 0 mg. 499	Trouvé {	0,498
		0,500

Minéralisation des alcaloïdes.

De tous les catalyseurs proposés pour la minéralisation des substances organiques par la méthode de KJELDAHL, les sels de cuivre et de mercure sont ceux qui ont été le plus employé en microanalyse. Ils ont été préconisés en particulier par PREGL dont nous résumerons la technique qui doit être considérée comme un modèle. « La substance (solide ou en solution) est introduite dans un petit ballon à col long et étroit (d'une contenance de 30 cm³) en évitant d'en répandre le long du col du ballon. Puis on ajoute 1 cm³ d'acide sulfurique concentré et pur, une petite quantité de sulfate de potasse prise sur la pointe d'un canif et autant de sulfate de cuivre. On chauffe ensuite sur une petite flamme. La décomposition a lieu généralement dans un temps extrêmement court. Lorsque le liquide est devenu limpide, on introduit au moyen d'une pissette II à III gouttes

d'alcool et on continue le chauffage... Le liquide redevenu limpide on laisse refroidir, on étend d'eau et on passe à la distillation de l'ammoniaque formée. Généralement la présence de sulfate de cuivre comme agent de transport de l'oxygène suffit pour assurer la décomposition totale de la matière organique. Dans certains cas, la présence de mercure, de préférence sous forme de sulfate, est nécessaire pour transformer intégralement l'azote en ammoniaque ».

C'est cette méthode, telle qu'elle a été précisée par BOIVIN, que nous avons utilisée pour nos premiers essais. Plusieurs alcaloïdes ayant une teneur en azote assez faible, nous avons augmenté l'ordre de grandeur de la prise d'essai. Nous avons eu recours à l'addition d'alcool toutes les fois que la carbonisation était très rapide et nous avons toujours systématiquement poursuivi la chauffe pendant une heure après que le milieu était redevenu clair. Comme catalyseur nous avons utilisé 0 gr. 30 pesés au trébuchet du mélange $\text{SO}^4\text{K}^2 + \text{SO}^4\text{Cu} + \text{HgO}$ à parties égales (BOIVIN) (pour $1 \text{ cm}^3 \text{SO}^4\text{H}^2$). Nous avons obtenu ainsi d'excellents résultats avec les alcaloïdes non hétérocycliques : hordénine, mescaline, stovaïne, novocaïne et avec un certain nombre de produits naturels. Avec d'autres, au contraire (quinine, cocaïne etc.) le rendement en azote était nettement déficitaire. A. BOIVIN ayant obtenu quelques résultats excellents en augmentant simplement la proportion de sulfate de potasse — ce qui élève considérablement le point d'ébullition — nous avons essayé ensuite cette modification. Le catalyseur étant alors composé de 1 gr. $\text{SO}^4\text{K}^2 + 0,10 \text{SO}^4\text{Cu} + 0,10 \text{HgO}$ le rendement est devenu quantitatif dans presque tous les cas.

Nous avons cependant hésité à étendre définitivement cette méthode à tous les alcaloïdes, en raison des risques qu'elle présente. A. BOIVIN a montré très nettement en effet, que l'élévation de la teneur en SO^4K^2 facilite la production de composés gazeux de l'azote qui échappent au dosage. Il

est donc prudent de se limiter à 0,10 toutes les fois que cela est possible.

Nous avons pensé alors trouver un catalyseur universel dans le dernier venu d'entre eux, le sélénium. Depuis que LAURO [28] en a proposé l'emploi, plusieurs travaux en ont fait ressortir les avantages et en particulier le grand pouvoir accélérateur sur le processus de destruction. Nous avons eu recours au mélange de sélénium précipité (0,05) et de sulfate de potasse (0,10) mais les résultats n'ont pas été ce que nous attendions. Intermédiaires entre les chiffres fournis par la première et par la seconde méthode lorsque ceux-ci ne concordent pas, ils laissent subsister un déficit qui est généralement trop considérable encore. Nous en avons donc complètement abandonné l'emploi, adoptant la première méthode toutes les fois que cela était possible et la seconde dans les autres cas.

Il reste cependant une excellente méthode qui a fourni de très bons résultats en macroanalyse, c'est celle de FLEURY et LEVALTIER, où le catalyseur est l'acide phosphorique. Mais elle offre le grave inconvénient de causer une attaque du ballon, c'est pourquoi nous n'avons pas essayé de la généraliser.

Résultats.

Nous avons rassemblé l'essentiel de nos résultats dans le tableau que l'on trouvera ci-dessous. La première colonne indique le poids de substance soumis à la minéralisation : la seconde, sa teneur en azote ; les résultats expérimentaux sont rapportés dans les trois colonnes suivantes (3, 4 et 5). Ils se rapportent aux trois catalyseurs essayés, soit, dans l'ordre : le mélange de Boivin : le sélénium + SO^4K^2 ; le mélange de Boivin avec 1 gr. SO^4K^2 . Les résultats soulignés correspondent à la technique qui a été finalement adoptée : c'est leur pourcentage d'erreur qui est calculé dans la dernière colonne.

La prise d'essai à minéraliser doit être proportionnée à la teneur en azote de chaque alcaloïde. Son ordre de grandeur doit rester inférieur à une limite donnée ; aucune règle générale ne peut être formulée, mais on trouvera dans notre tableau quelques renseignements à cet égard. On se trouvera presque toujours bien de mettre en jeu un demi-milligramme d'azote environ, le chiffre de burette ($2 \text{ cm}^3 \text{ } 5$) sera suffisant et la minéralisation toujours complète.

Les alcaloïdes non hétérocycliques, stovaïne, novocaïne, hordénine, mescaline, et avec eux, la pilocarpine, sont les seuls que l'on puisse doser exactement par la première méthode. Pour l'hordénine et la mescaline, l'azotométrie est particulièrement précieuse, puisqu'aucun autre procédé de dosage des alcaloïdes ne paraît leur être applicable.

La seconde méthode, par contre, a permis d'effectuer le dosage des principaux alcaloïdes avec un succès variable, mais toujours suffisant. Les résultats sont excellents avec la cocaïne, la spartéine, l'atropine, la strychnine, la quinine, la codéine ; un peu moins bons avec l'émétine et la morphine. Pour celle-ci, il est nécessaire de répéter les dosages à plusieurs exemplaires, car nous avons parfois obtenu des résultats un peu inconstants. Un seul échec s'est produit, avec la conine. On peut voir sur notre tableau que les trois catalyseurs habituels donnent un rendement en azote très insuffisant — les produits dérivés de la pipéridine ont d'ailleurs toujours été classés parmi les plus difficiles à doser. La réduction par le zinc, associée à la destruction sulfophosphorique donne de bons résultats en macrométhode [14] ; associée à la destruction sulfurique suivant notre seconde technique, elle ne nous a pas permis d'atteindre un rendement théorique. Cet insuccès nous paraît d'autant plus regrettable, que la conine ne se prête pas non plus au dosage à l'état d'iodomercurate.

TABEAU

Substances	Poids en mg.	N théo- rique en mg.	Résultats			Erreur relative %
			I	II	III	
Atropine (Sulfate).....	10,4	0,426	0,320	0,324	0,424	— 0,5
»	»	»			0,428	+ 0,5
	20,7	0,852	0,836	0,824	0,844	— 1
Cocaïne (Chlorhydrate)	29,2	1,20			1,20	0
»	»	»			1,21	+ 1
	14,6	0,600	0,280		0,588	— 2
Codéine (Base).....	6,72	0,315	0,280	0,300	0,312	— 1
»	»	»			0,316	+ 0,3
	13,4	0,629		0,608	0,642	+ 2
Conine (Bromhydrate)	11,7 (5)	0,781	0,260	0,644	0,728	
»	»	»			0,732	
	23,5	1,57	0,456	1,24		
Emétine (Chlorhydrate)....	11,9	0,545			0,554	+ 1,8
»	»	»			0,558	+ 2,5
	23,8	1,09			1,11	+ 2
»	»	»			1,11	»
Hordénine (Sulfate)	24,1	1,50	1,48			— 1,3
»	»	»	1,49			— 0,6
Mescaline (Sulfate).....	9,31	0,483	0,486	0,482	0,484	+ 0,6
»	»	»	0,486			»
	18,6	0,966	0,972			+ 0,6
Morphine (Chlorhydrate) ..	8 10	0 353	0 348	0,348	0,346	— 2
»	»	»			0,348	— 1,3
	16,2	0,706	0,588	0,588	0,716	+ 1,4
Novocaïne (Chlorhydrate)..	16,3	1,65	1,64			— 0,5
»	»	»	1,64			— 0,5
Pilocarpine (Chlorhydrate) .	8,36	0,980	0,976	0,972	0,972	— 0,8
	17,2	1,96	1,96	1,94	1,96	0,0
Quinine (Base)	7,87	0,679	0,516	0,676	0 676	— 0,5
»	»	»			0,684	+ 0,7
	15,7	1,36	1,02	1,29	1,36	0,0
Spartéine (Sulfate).....	9,90	0,655	0,196	0,568	0,656	0,0
»	»	»			0,664	+ 1
Stovaïne (Chlorhydrate) ..	25,09	1,29	1,29			+ 0,0
»	»	»	1,30			+ 0,8
Strychnine (Base)	7,10	0,593	0,580	0,572	0,604	+ 1
»	»	»			0,596	+ 0,5
	14,2	1,18	1,10	1,12	1,19	+ 1

CONCLUSIONS

Il est possible de doser correctement les alcaloïdes par une méthode volumétrique d'un caractère assez général.

Nous avons donné de ce problème deux solutions appropriées à des besoins différents.

La méthode qui utilise les iodomercurates permet un titrage rapide des alcaloïdes purs et des formes pharmaceutiques dont le principe actif est alcaloïdique. D'une précision suffisante pour les besoins courants, puisque l'erreur n'atteint qu'exceptionnellement 3 %, et reste généralement inférieure à 2 %, ne nécessitant aucun appareillage spécial, et n'utilisant que des réactifs usuels, elle offre certainement le champ d'application le plus étendu.

La méthode azotométrique, d'une exécution plus longue et plus délicate, qui nécessite l'emploi d'un appareil de PREGL doit être réservée aux cas où une grande précision est recherchée. Mais elle nous paraît susceptible de rendre de grands services toutes les fois qu'il est nécessaire de doser très exactement de petites quantités d'alcaloïdes isolés.

L'ensemble de nos recherches nous paraît justifier ces conclusions. Nous en résumerons maintenant les points essentiels.

1° Il est possible de précipiter les alcaloïdes sous forme d'iodomercurates définis dont la composition peut être reproduite avec les conditions de réaction (L. MARICQ). Toutes réserves faites sur la valeur absolue de cette conclusion, on ne peut qu'insister sur sa portée au point de vue analytique.

2° Il est dès lors facile d'évaluer exactement la quantité d'alcaloïde insolubilisée, pour peu que l'on possède une méthode de titrage de l'excès d'iodomercurate mis en jeu.

3° Dans ce but, nous avons ajouté à la méthode potentiométrique de MARICQ deux méthodes volumétriques purement chimiques.

L'une, dont la simplicité théorique n'est qu'apparente, consiste à précipiter l'excès d'iodomercurate à l'état de sel d'argent et à évaluer l'excès d'argent employé.

L'autre consiste à supprimer l'équilibre qui permet à l'ion complexe iodomercurique de subsister, et à doser l'ion iode ainsi libéré. Celle-ci nous paraît être la méthode de choix pour le dosage de faibles quantités d'alcaloïdes.

4° Cette technique est d'un emploi très général, puisqu'elle s'applique à de très nombreux alcaloïdes, purs ou isolés de mélanges complexes, quel que soit le groupe chimique auquel ils sont apparentés.

En cherchant à déterminer les limites de son utilisation, nous avons été amené à penser qu'elles étaient imposées uniquement par la solubilité des iodomercurates d'alcaloïdes. Sans qu'il soit possible de formuler une règle à cet égard, celle-ci nous a paru elle-même en relation avec la force de la base alcaloïdique caractérisée par sa constante de dissociation.

5° Il est possible, d'autre part, de minéraliser correctement tous les alcaloïdes usuels à l'aide du catalyseur multiple riche en sulfate de potasse proposé par A. BOIVIN. La haute précision qu'offre la technique de PREGL pour le microdosage de l'ammoniaque se retrouve dans cette microméthode de dosage des alcaloïdes et lui confère son intérêt.

Vu, bon à imprimer :
le Président de la thèse,

A. GORIS.

Vu : le Doyen de la Faculté,
PAUL GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAGGESGAARD-RASMUSSEN (H.) et SCHOU (Sv. Aa). — Uber die Titration von Alkaloiden. *Z. Elektrochem.* 1925, **31**, 189.
2. BANG (I.). — Uber die Mikrobestimmung des Reststickstoffes. *Biochem. Zeit.* 1918, **87**, 259.
3. BARKER (T. V.) et PORTER (M. W.). — The effect of asymetry. A study in crystal structure. *J. chem. Soc.* 1920, **117**, 1308.
4. BOIVIN (A.). — Le microdosage de l'azote par destruction sulfurique des substances organiques. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1929, **11**, 1344.
5. BRITTON. — Hydrogen ions. Chapman et Hall. London 1929.
6. BURDINAT (G.). — Action de l'iodure mercurique sur quelques amines grasses libres ou combinées. Thèse doctorat université, (pharmacie) Montpellier 1907.
7. CAROTHERS (W. H.) BICKFORD (C. F.) et HURWITZ (G. J.). — The preparation and base strength of some amines. *J. Amer. Chem. Soc.* 1927, **49**, 2908.
8. CAVELL (H. J.) et SUGDEN (S). — The parachor and chemical constitution XV ; the constitution of sulphonium and ammonium mercuriiodides. *J. Chem. Soc.* 1930, **2**, **133**, 2572.
9. CLARK (W. M.). — The determination of H ions. Bailliere, Tindall. London, 1928.
10. CRANTZ (J. C.). — The use of the potentiometer in the quantitative analysis of alkaloïdal solutions. *J. Amer. Pharm. Assoc.* 1925, **14**, 294.
11. DEBREUILLE (R.). — Dosage limite des alcaloïdes dans les préparations du Codex *Bull. Sc. Pharmacol.* 1928, **35**, 169. Voir aussi : thèse doctorat université (pharmacie). Paris, 1927.
12. EPHRAIM (Fr.) et MOSIMANN (P.). — Wismut und Quecksilberjodid Verbindungen von Ammoniakaten. *Ber. Chem. Ges.* 1921, **54**, 396.

13. FALLIERES (E.). — Nouveau mode de dosage acidimétrique des alcaloïdes. *C. R. Acad. Sc.* 1899, **129**, 110.
14. FLEURY (P.) et LEVALTIER (H.). — Recherches sur le dosage de l'azote par la méthode de Kjeldahl et ses modifications. *J. pharm. Chim.* [7], 1924, **29**, 137 et [7], 1924, **30**, 265.
15. FRANÇOIS (M.) et BLANC (L. G.). — Méthode de préparation des iodomercurates d'alcaloïdes à l'état cristallisé. *Bull. Soc. Chim.* 1922, **31**, 1208 et 1922, **31**, 1304.
16. GALLAIS (F.). — Sur l'iodomercurate de potassium. *C. R. Acad. Sc.* 1932, **195**, 875.
17. — Sur l'iodomercurate d'argent. *C. R. Acad. Sc.* 1932, **195**, 1390.
18. GOLSE (J.). — Action de l'azotate d'argent sur les solutions d'iodures de mercure II et de potassium. *C. R. Acad. Sc.* 1930, **190**, 873.
19. GUILLAUME (A.). — Applications de la méthode de Kjeldahl modifiée au dosage de l'azote dans quelques alcaloïdes. *Bull. Sc. Pharm.* 1927, **34**, 213.
20. HEIKEL (G.). — Neue Bestimmungsmethode für Pflanzenalkaloïde mit Kaliumquecksilberjodid. *Chem. Zeitg.* 1908, **32**, 1149.
21. IONESCO-MATIU (A.) et VARGOVICI (H.). — Contributions à l'étude du dosage des alcaloïdes par la méthode mercurimétrique. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1928, **10**, 932. Voir aussi : *J. pharm. Chim.*, 1926, **8**, 4, 533.
22. — Le dosage des principes alcaloïdiques dans les formes pharmaceutiques par la méthode mercurimétrique. *Bull. Sc. Pharm.* 1928, **35**, 417.
23. JAMIESON (G. S.) et WHERRY (E. T.). — Methyl and Ethyl ammonium mercuric iodides : their preparation, crystallography, and optical properties. *J. Amer. Chem. Soc.* 1920, **42**, 136.
24. JOB (M. P.). — Recherches sur la formation des complexes minéraux en solution et sur leur stabilité. *Ann. de Chim.*, [10], 1928, **9**, 162.
25. KOLTHOFF (I. M.). — Die Konduktometrische Titration von Alkaloiden und ihren Salzen. *Z. anorg. allgem. Chem.*, 1920, **112**, 196.
26. KOLTHOFF (J. M.) et VERZYL (E. J. A. H.). — Die Anwendung der Quecksilberelektrode bei potentiometrischen Titrationen.

Bestimmung von Halogeniden, Cyaniden, Sulfiden und Thio-sulfat. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1923, **42**, 1055.

27. KUNZ-KRAUSE (H.) et RICHTER (R.). — Die Verwendbarkeit des Cupri-ammonium sulfats zur acidimetrischen Bestimmung der Alkaloïden nach E. Fallières. *Arch. der Pharm.*, 1917, **255**, 507.
28. LAURO (M. F.). — Use of selenium as catalyst in determination of Nitrogen by Kjeldahl method. *Ind. and Eng. Chem. (Anal.)*, 1931, **3**, 401.
29. LÉVY (J.) et DITZ (E.). — Sur quelques amines à fonction éther-oxyde phénolique inversant certaines actions pharmacodynamiques de l'adrénaline. *Arch. int. pharm. et therap.*, 1934, **47**, 138.
30. MARICQ (L.). — L'électrotitrimétrie des iodomercures. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1929, **38**, 259.
31. — Le dosage potentiométrique des alcaloïdes à l'aide de l'iodomercure potassique. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1929, **38**, 426.
32. — Le dosage potentiométrique des alcaloïdes à l'aide de l'iodomercure potassique (2^e communication). *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1930, **39**, 496.
33. MAYER (F.). — Assay of alkaloïds, pure and in preparations. *The amer. J. of Pharm.*, 1863, **35**, 20.
34. MESTREZAT (W.) et Mlle JANET (C. M. P.). — L'azote titrable par la méthode de Kjeldahl. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1921, **3**, 105.
35. MULLER (Fr.). — Die potentiometrische Bestimmung von Alkaloïden an der Wasserstoffelektrode. *Z. Elektrochem.* 1924, **30**, 587.
36. MULLER (R.) et BENDA (O.). — Elektrometrische Titration des Quecksilbers mit Rhodanammonium. *Z. anorg. allgem. Chem.*, 1924, **134**, 102.
37. PARNAS (J.-K.) et WAGNER (R.). — Über die Ausführung von Bestimmungen kleinen Stickstoffmengen nach Kjeldahl. *Biochem. Zeit.*, 1921, **125**, 253.
38. PÉNAU (H.) et GAUDUCHON (J.). — Contribution à l'étude chimique du bilan d'azote. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1933, **15**, 1483.
39. PINKHOF (J.). — Over de toepassing der electrometrische titraties. *Thèse doct. pharm.* Amsterdam, 1919.

40. PLANTA-REICHENAU (A. von). — Das Verhalten des Alkaloiden gegen Reagentien. Heidelberg, Jc. Mohr, 1846.
41. PREGL (F.). — La microanalyse organique quantitative. Traduction G. Welter. Préface du Professeur M. Nicloux. Les Presses Universitaires. Paris, 1923.
42. RAY (Ch.) et ADHIKARY (N.). — Complexes of mercuric iodide with alkyl sulphonium iodides. *J. Ind. Chem. Soc.* 1930, **7**, 297. Voir aussi : Ray (P. C.) et Kumar. *J. Chem. Soc.* 1921, **119**, 1643.
43. SPACU (L.-G.) et SPACU (P.). — Sels complexes homogènes et hétérogènes en solution. *Bull. Soc. Stiinte Cluj* 1931, **5**, 387 et 473 (in *Bull. Soc. Chim.*, 1931, **50**, 1987).
44. TREADWELL (W. D.) et JANETT (S.). — Zur Konduktometrischen Titration von Alkaloiden. *Helv. Chim. Act.*, 1923, **6**, 734.
45. VALSER (A.). — Etude sur la recherche, les caractères distinctifs et le dosage des alcaloïdes organiques naturels. *Thèse pharmac.* Paris, 1862.
46. VOLHARD (J.). — Die Anwendung der Silbertitrirung mit Schwefelcyanammonium zur Bestimmung der Halogene, des Kupfers und des Quecksilbers. *Z. Anal. Chem.*, 1879, **18**, 289.
47. VOTOCEK (E.) et KASPAREK (L.). — Sur le titrage de l'ion mercurique par l'ion chlore et son application à l'analyse du cinabre et des composés organiques du mercure. *Bull. Soc. Chim.*, 1923, **33**, 110.
48. WAGENER (R.) et MAC GIL (W. J.). — The electrometric titration of alkaloids. Application of the quinhydrone electrode to alkaloidal titrations. *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 1925, **14**, 288.
49. WINCKLER (F. L.). — Über zwei eigenthümliche Verbindungen des Doppelchlorquecksilbers und Doppeljodquecksilbers mit salzsaurem Chinin. *Büchner's Repertorium*, 1830, **35**, 57.

